



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 24 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601



V s références pour ce dossier (facultatif)		FRAV2003/0001
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0300894
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
PRODUITS N-ARYL-HETEROAROMATIQUES, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY (France)		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1 Nom		SALVINO
Prénoms		Joseph
Adresse	Rue	112 Sconset Lane
	Code postal et ville	06143 GUILFORD, Connecticut (USA)
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		MAILLIET
Prénoms		Patrick
Adresse	Rue	87 rue Dalayrac
	Code postal et ville	91412 FONTENAY SOUS BOIS
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Aventis Pharma S.A. Fonction de Pouvoir </div>
Antony, le 28 janvier 2003		 Magali LE PENNEC

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 e W / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE 28 JAN 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0300894 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 28 JAN. 2003 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets - K2/144 20 avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
V s références pour ce dossier (facultatif) FRAV2003/0001			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) PRODUITS N-ARYL-HETEROAROMATIQUES, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		AVENTIS PHARMA S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société anonyme	
N° SIREN		3 0 4 4 6 3 2 8 4	
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	20 avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	9 2 1 6 0 ANTONY	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 71 N° de télécopie (facultatif) 01 47 02 50 14	
Adresse électronique (facultatif)		www.aventis.com	
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2^{ème} page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES DATE 28 JAN 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0300894 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 210502
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom		LE PENNEC	
Prénom		Magali	
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA S.A.	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 8850	
Adresse	Rue	20 avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92 16 15 ANTONY CEDEX	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 57	
N° de télécopie (facultatif)		01 55 71 72 91	
Adresse électronique (facultatif)		magali.le-pennec@aventis.com	
7 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques			
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)			
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Antony, le 28 janvier 2003 Magali LE PENNEC		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

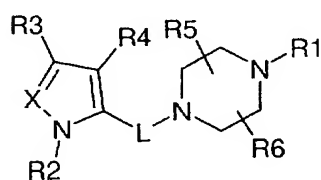
PRODUITS N-ARYL-HÉTÉROAROMATIQUES, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION

La présente invention concerne de nouveaux composés chimiques, particulièrement de nouveaux produits N-aryl-hétéroaromatiques, des compositions les contenant, et leur utilisation comme médicaments.

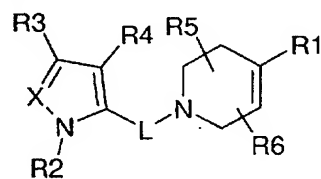
Plus particulièrement, l'invention concerne de nouveaux produits N-aryl-hétéroaromatiques présentant une activité anticancéreuse, et en particulier une activité inhibitrice de polymérisation de la tubuline.

10

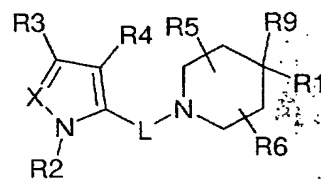
Les produits N-aryl-hétéroaromatiques dont il est question ici répondent aux formules générales suivantes (Ia), (Ib) ou (Ic) :



Formule générale (Ia)



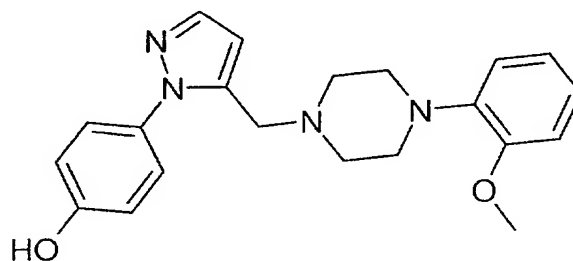
Formule générale (Ib)

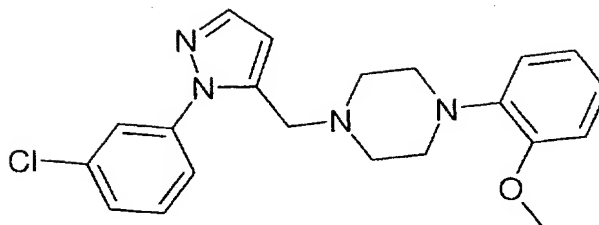


Formule générale (Ic)

Van Wijngaarden et al. (US 4772604, US 4874770, EP 0241053) revendiquent des dérivés de pipérazine ayant des propriétés anti-
psychotiques. Ces brevets ont également été rappelés dans *Chem. Abs.*, Vol. 108 (1988), p.576, 221717q, où ils ont fait l'objet de la citation de deux produits dont aucun n'est divulgué dans les brevets précités. Il s'agit de

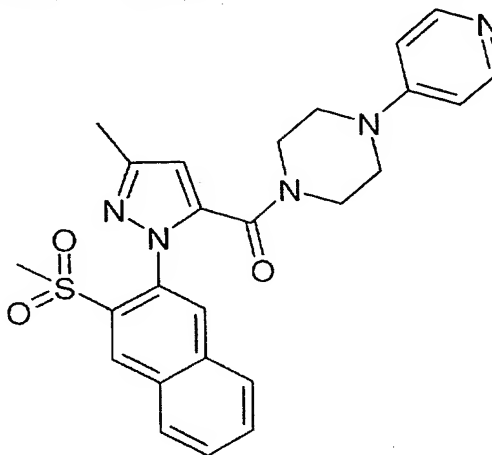
20 et de





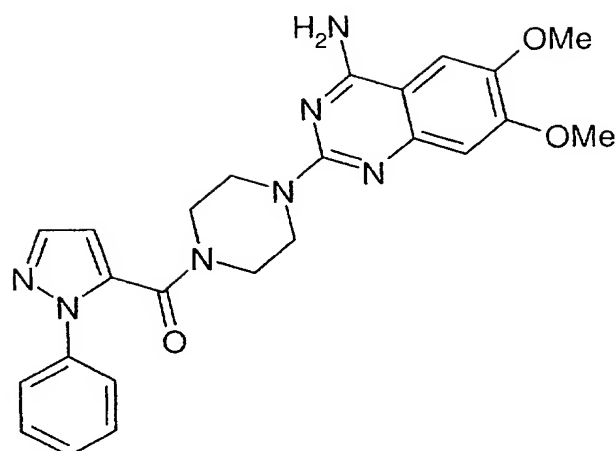
Comme cela peut être constaté à la lecture des brevets de Van Wijngaarden et al., les produits décrits et revendiqués sont soit des pyrroles 2,5-
5 disubstitués, soit des pyrazoles 1,3- ou 3,5-disubstitués. Ainsi, les deux produits décrits ci-dessus qui sont des pyrazoles 1,5-disubstitués ne peuvent être ni retrouvés ni déduits du contenu de ces documents.

La demande de brevet WO 01/19798 revendique des composés
10 hétérocycliques utiles comme inhibiteurs de Facteur Xa pour le traitement, par exemple, de la thrombose, et pour inhiber la coagulation d'échantillons biologiques. Les produits décrits ne sont pas inclus dans la définition des produits selon l'invention, à l'exception du composé suivant :

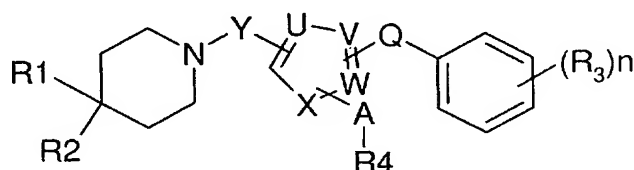


15

Ermondi et al., dans *Farmaco*, **53**, 519 (1998), divulgue des analogues de la prazosine, qui sont des inhibiteurs potentiels d'adrénorécepteur- α_1 . Un seul analogue de la prazosine est un 5-(4-hétéroaryl-pipérazinocarbonyl)-1-phényl-pyrazole :

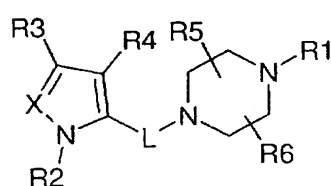


Baxter et al. (WO 015782) revendiquent des composés de pipéridine de formule ci-dessous ; pour le traitement des maladies dans lesquelles la modulation des récepteurs aux chemokines peut être bénéfique, telles que les obstructions pulmonaires ou l'arthrite rhumatoïde.

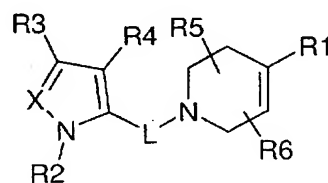


En aucun cas, Q ne peut y représenter une simple liaison, aussi les produits décrits dans WO 015782 ne peuvent être inclus dans la présente invention.

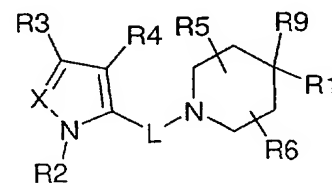
Or, de façon surprenante, il a été trouvé que des produits répondant à la formule générale (I) suivante présentent une activité inhibitrice de polymérisation de la tubuline importante :



Formule générale (Ia)



Formule générale (Ib)



Formule générale (Ic)

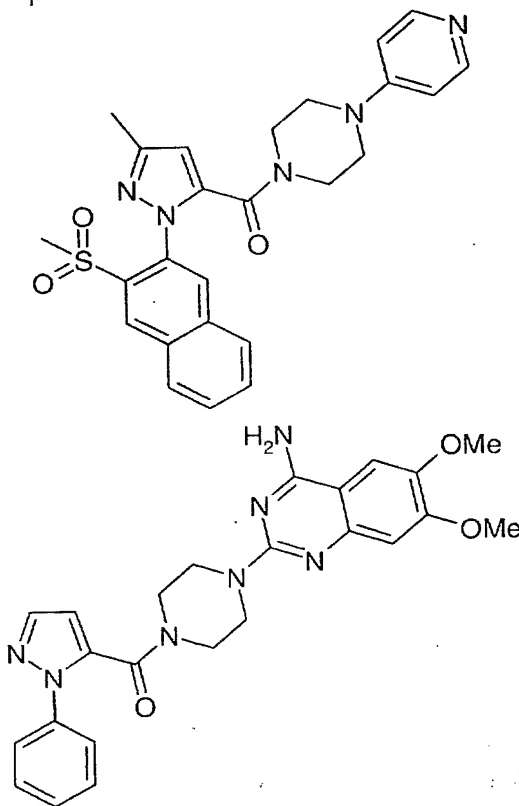
(I)

dans laquelle :

- 1) R1, R2 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;

- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par C(R7)(R8), C=O, C=S, C=N(R7),
- 3) R3, R4 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, alkyle, cycloalkyle, cycloalkylène, hétérocyclyle, O-R7, S-R7, SO-R7, SO₂-(R7), N(R7)(R8), halogène, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
- 4) X est N ou CH ;
- 5) R5, R6 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C3)alkyle, oxo, halogène.
- 6) R7, R8 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyle substitué,
- 7) R9 est (C1-C3)alkyle,

sous forme racémique, enrichie en un énantiomère, enrichie en un diastéréoisomère, ses tautomères, ses prodrogues et ses sels pharmaceutiquement acceptables, sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :



Des produits de formule générale (Ia) ou (Ib) sont préférés.

Des produits pour lesquels X est N sont préférés.

- 5 Un substituant R1 préféré pourra être choisi parmi phényle, phényle substitué par au moins un radical choisi parmi halogène, (C1-C3)-alkyle, O-R10, S-R10, N(R10)(R11), dans lequel R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)-alkyle, (C1-C3)-alkyle halogéné, pyridyle, pyridyle substitué
10 S-R10, N(R10)(R11), dans lequel R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)-alkyle, (C1-C3)-alkyle halogéné.

- Plus préférentiellement, R1 sera phényle substitué par halogène ou (C1-C3)-alkyle, 2- ou 3-pyridyle.; 2- ou 3-pyridyle substitué par halogène ou (C1-C3)-alkyle.
15

Très préférentiellement, R1 est phényle substitué par un radical chloro.

- Lorsque R1 est phényle substitué, des combinaisons préférées de
20 substitution peuvent être choisies parmi phényle-2,3-disubstitué, phényle-2,5-disubstitué, phényle-3-substitué, phényle-3,5-disubstitué, phényle-3,4-disubstitué, plus préférentiellement parmi phényle-3-substitué, phényle-3,5-disubstitué, phényle-3,4-disubstitué.

- Lorsque R1 est 2-pyridyle, des substitutions préférées sont choisies parmi
25 2-pyridyle-4- ou 6-substitué ou 2-pyridyle-4,6-disubstitué.

Lorsque R1 est 3-pyridyle, des substitutions préférées sont 3-pyridyle-2- ou 5-substitué.

- Un substituant R2 préféré pourra être choisi parmi phényle, phényle substitué
30 par au moins un radical choisi parmi halogène, alkyle, O-R10, S-R10, N(R10)(R11), dans lequel R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, alkyle, alkyle halogéné.

Préférentiellement R3 est H ou C1-C3 alkyle.

- 35 Plus préférentiellement R3 est un radical méthyle.

De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est C(O) peuvent être préparés par couplage d'un acide 1-aryl(hétéroaryl)-pyrrole-2-carboxylique, ou un acide 2-aryl(hétéroaryl)-pyrazole-3-carboxylique, de formule générale (II), dans lequel R2 R3 et R4 sont définis tels que précédemment, avec, respectivement, un dérivé de pipérazine de formule générale (IIIa) ou un dérivé de 1,2,3,6-tétrahydropyridine (IIIb), dans lesquels R1 est défini tel que précédemment, ou un dérivé de pipéridine de formule générale (IIIc), dans lequel R1 et R9 sont définis tels que précédemment selon le schéma 1 :

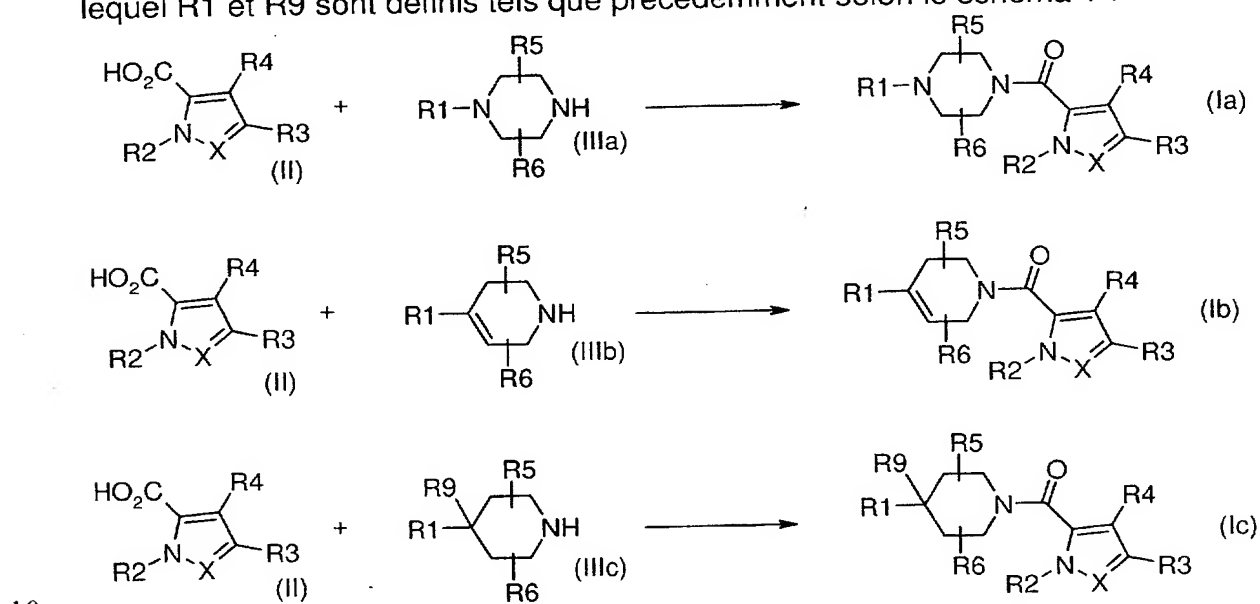


Schéma 1

Le couplage peut être effectué en utilisant les méthodes de couplage connues de l'homme de l'art, en particulier celles consistant en l'activation de l'acide de formule générale (II) sous forme de chlorure ou d'anhydride ou l'une quelconque des méthodes de couplage développées pour la synthèse peptidique.

Les acides 1-aryl(hétéroaryl)-pyrrole-2-carboxyliques ou 2-aryl(hétéroaryl)-pyrazole-3-carboxyliques de formule générale (II) peuvent être obtenus selon les méthodes connues de l'homme de l'art, en particulier l'ortho-carboxylation d'un dérivé de pyrrole ou de pyrazole suivie de la N-alkylation ou de N-arylation du pyrrole ou de ou du pyrazole selon le schéma 2, dans le cas des

pyrazoles on obtient généralement un mélange aisément séparable de produits N-1 et N-2 substitués.

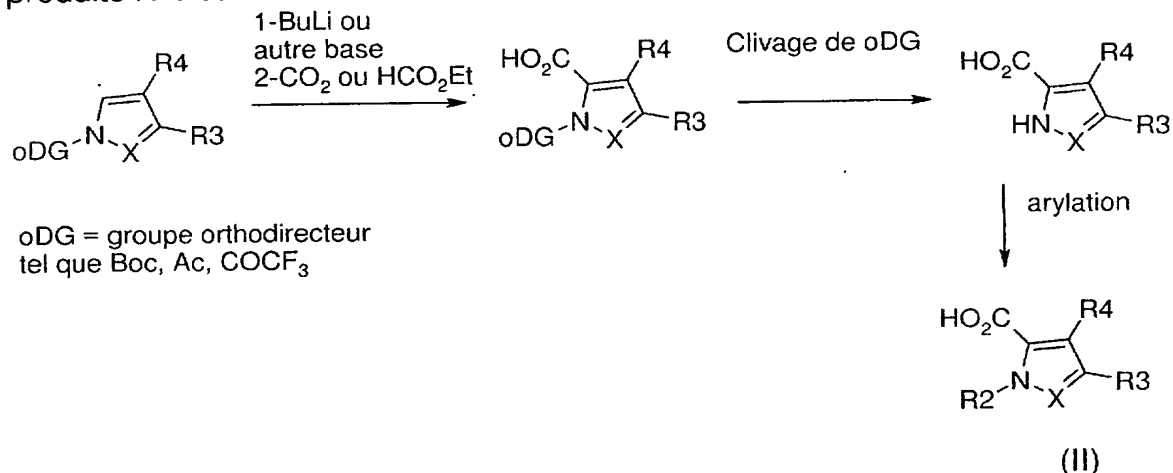


Schéma 2

- 5 L'arylation, avantageusement réalisée par couplage de type Suzuki, peut être effectuée en opérant dans les conditions décrites dans *Tetrahedron*, **55**, 12757 (1999).

Dans le cas où R2 représente un radical phényle, X un groupe CH et R4 un atome d'hydrogène, il est possible d'effectuer directement l'ortho-carboxylation de l'acide 1-phenyl-pyrrole-2-carboxylique en opérant selon *Tetrahedron*, **49**, 10278 (1993).

Les groupes R3 et/ou R4, différents de l'atome d'hydrogène, des acides 1-aryl(hétéroaryl)-pyrrole-2-carboxyliques ou 2-aryl(hétéroaryl)-pyrazole-3-carboxyliques de formule générale (II) peuvent également être introduits sur des acides 1-aryl(hétéroaryl)-pyrrole-2-carboxyliques ou 2-aryl(hétéroaryl)-pyrazole-3-carboxyliques de formule générale (II), dans lesquels R3 et/ou R4 représentent un atome d'hydrogène, par l'une quelconque des méthodes classiques connues de l'homme de l'art, parmi ces méthodes on peut citer l'halogénéation régiosélective des acides 1-aryl(hétéroaryl)-pyrrole-2-carboxyliques ou 2-aryl(hétéroaryl)-pyrazole-3-carboxyliques suivie de la substitution, catalysée par un dérivé de palladium, de l'halogène par le radical R3 et/ou R4.

- 25 Dans le cas où X représente un atome d'azote, R3 un atome d'hydrogène ou un radical C1-C3 alkyle et R4 un atome d'hydrogène, il est avantageux

d'utiliser la méthode de synthèse des acides 2-aryl(hétéroaryl)pyrazole-3-carboxyliques décrite dans *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993), à partir des aryl(hétéroaryl)hydrazines, en opérant selon le schéma 3 :

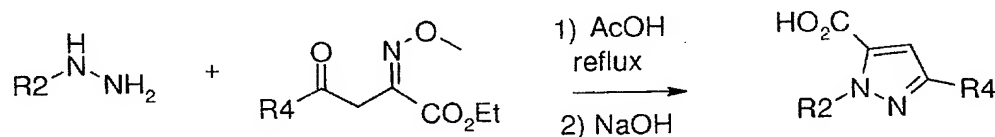


Schéma 3

A partir d'aryl(hétéroaryl)hydrazines, on peut également avantageusement préparer des esters 2-aryl(hétéroaryl)pyrazole-3-carboxyliques, en opérant selon *J. Het. Chem.*, **36**, 217 (1999), qui seront ensuite saponifiés en acides correspondants.

10

Une autre méthode de synthèse d'esters 2-aryl(hétéroaryl)pyrazole-3-carboxyliques, particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention, met en œuvre des réactions de cycloaddition, suivie d'oxydation de l'adduit intermédiaire obtenu par du chloranile, d'aryl(hétéroaryl)hydrazones avec un propiolate en opérant selon *Tetrahedron*, **36**, 887 (1980).

15

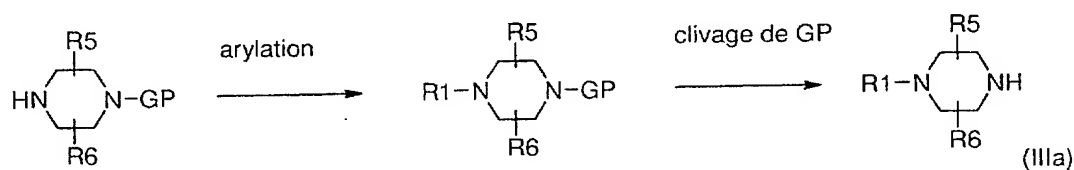
Une autre méthode de synthèse d'esters d'acide 1-aryl(hétéroaryl)pyrrole-5-carboxylique, particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention, met en œuvre la réaction d'une aryl(hétéroaryl)amine avec le 2,5-diméthoxy-tétrahydrofurane en opérant selon *Heterocycles*, **53**, 2160 (2000).

20

Les dérivés de pipérazine de formule générale (IIIa), dans lesquels R1, R6 et R7 sont définis comme précédemment, sont soit commerciaux, soit préparés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art.

25

Parmi ces méthodes, la N1-aryl(hétéroaryl)ation, selon le schéma 4, de pipérazines porteuses d'un groupement protecteur sur l'azote 4, est particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention :



GP = Boc, Ac, Cbz, Bn ...

Schéma 4

La réaction d'aryl(hétéroaryl)ation des pipérazines, généralement de type Hartwig / Büchwald, peut être effectuée en opérant dans les conditions décrites dans *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1375 (2001) ou dans *Biorg. Med. Chem.*, **10**, 3817 (2002).

- 5 Une autre méthode de synthèse d'aryl(hétéroaryl)pipérazines, particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention, lorsque R5 et R6 représentent des atomes d'hydrogène, consiste en la réaction d'une aryl(hétéroaryl)amine avec une bis (2-hydroxy- ou 2-halo-éthyl)amine, à température supérieure à 100-120°C selon le schéma 5 :

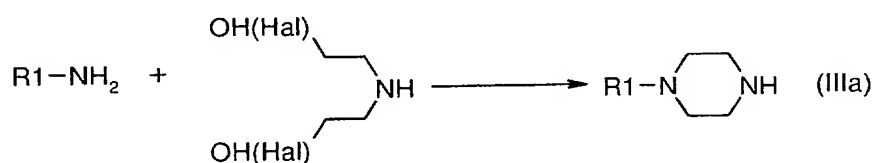


Schéma 5

Il est particulièrement avantageux d'opérer en présence de micro-ondes dans les conditions décrites dans *Synth. Comm.*, **28**, 1175 (1998) ou dans *Tetrahedron Lett*, **38**, 6875 (1997).

15

Les dérivés de 1,2,3,6-tétrahydropyridine (IIIb), dans lesquels R1, R6 et R7 sont définis comme précédemment, sont soit commerciaux, soit préparés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art.

- 20 Parmi ces méthodes, l'action, selon le schéma 6, d'un dérivé organométallique d'aryle(hétéroaryle), tel qu'un organomagnésien, un organolithien à un organocérique, sur un dérivé de pipéridin-4-one dont l'atome d'azote est substitué par un groupement protecteur, est particulièrement avantageuse.

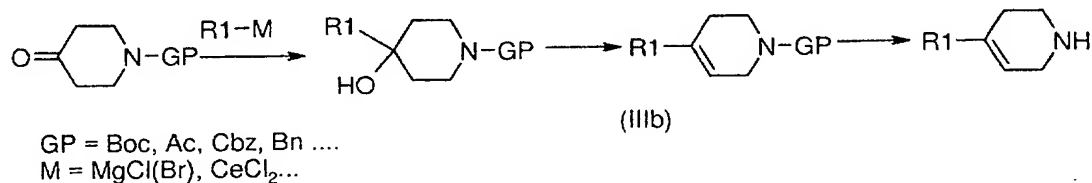


Schéma 6

25

On peut en particulier opérer dans les conditions décrites dans *J. Med. Chem.*, **38**, 1998 (1995) ou dans E.P. 306764 ou dans *J. Med. Chem.*, **28**, 311 (1985)

Lorsque R5 et R6 représentent des atomes d'hydrogène, le couplage de type Suzuki de l'ester pinacolique de l'acide N-Boc 1,2,3,6-tétrahydropyridyl-4-boronique avec un halogénure, de préférence un bromure ou un iodure, d'aryle ou d'hétéroaryle, dans les conditions décrites dans *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3705 (2000), selon le schéma 7, est particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention: Il est entendu que le groupement protecteur Boc peut être remplacé par tout autre groupement protecteur compatible avec les conditions de la réaction et que l'ester boronique de pinacol peut également être remplacé par tout autre dérivé boronique, acide ou ester, compatible avec lesdites conditions.

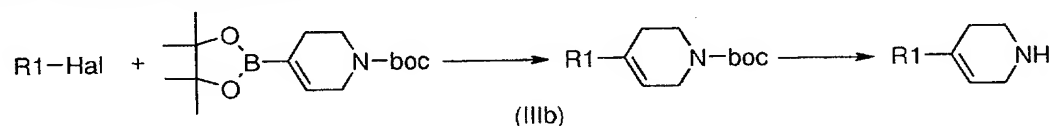


Schéma 7

Les dérivés de pipéridine, dans lesquels R1, R6, R7 et R9 sont définis comme précédemment sont préparés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art.

Parmi ces méthodes, l'action, selon le schéma 8, d'un dérivé organométallique d'alkyle, tel qu'un organomagnésien, un organolithien ou un organocérique, sur un dérivé de pipéridin-4-one dont l'atome d'azote est substitué par un groupement protecteur, suivie de l'action d'un dérivé d'aryle ou d'hétéroaryle en présence d'un catalyseur acide, de type acide de Lewis ou superacide selon Olah, est particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention.

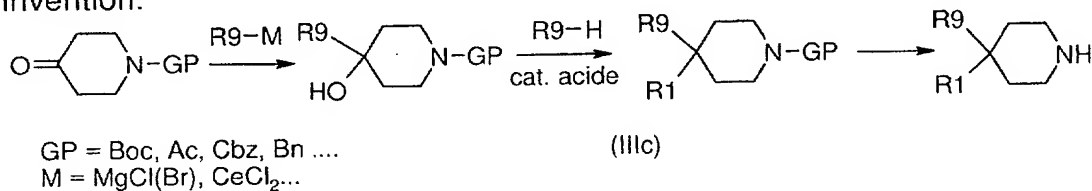


Schéma 8

On peut en particulier opérer dans les conditions décrites dans *J. Med. Chem.*, **41**, 5320 (1998) ou dans *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8853 (2000).

- De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est CH₂ peuvent être préparés par réduction d'un composé de formule générale respectivement (Ia), (Ib) ou (Ic), dans lequel L est C(O), par l'une quelconque des méthodes de réduction connues de l'homme de l'art, comme par exemple les méthodes de Clemmensen ou Wolff-Kishner, en opérant selon le schéma 9 :

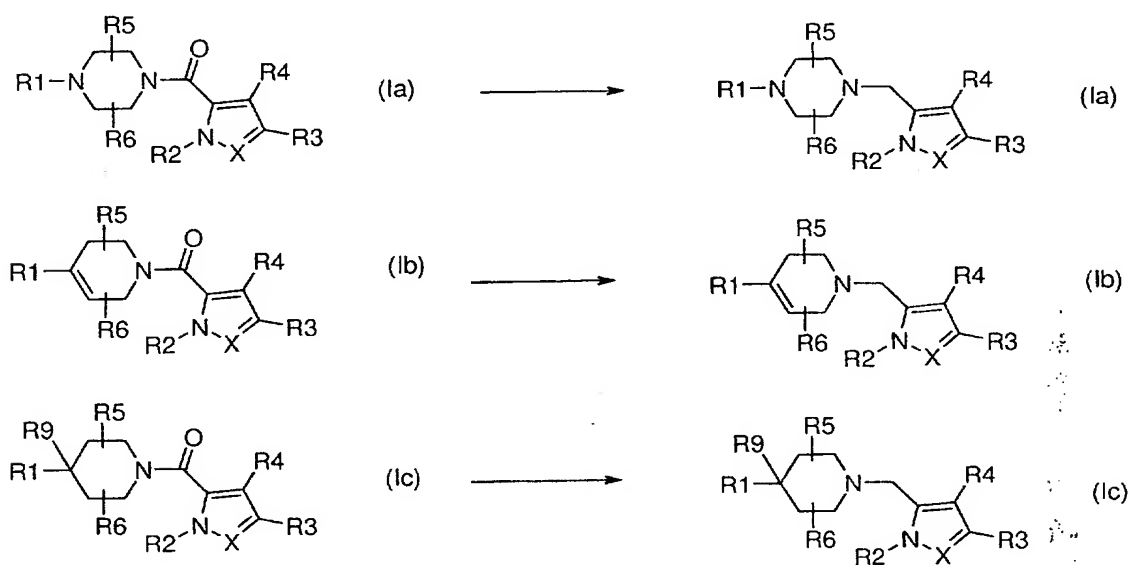


Schéma 9

- De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est CH₂ peuvent également être préparés à partir des esters des produits de formule générale (II), en utilisant les diverses méthodes connues de l'homme de l'art, selon les séquences réactionnelles du schéma 10 :

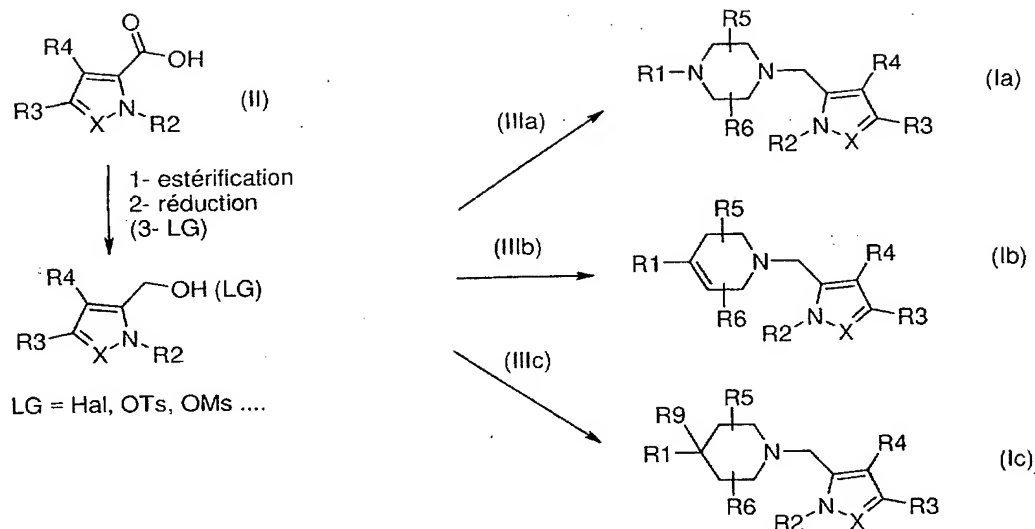


Schéma 10

- De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est CR₇R₈, avec R₇ et/ou R₈ différents de l'atome d'hydrogène, peuvent également être préparés à partir des produits de formule générale (II), ou de leurs esters, en utilisant les diverses méthodes connues de l'homme de l'art, selon les séquences réactionnelles du schéma 11 :

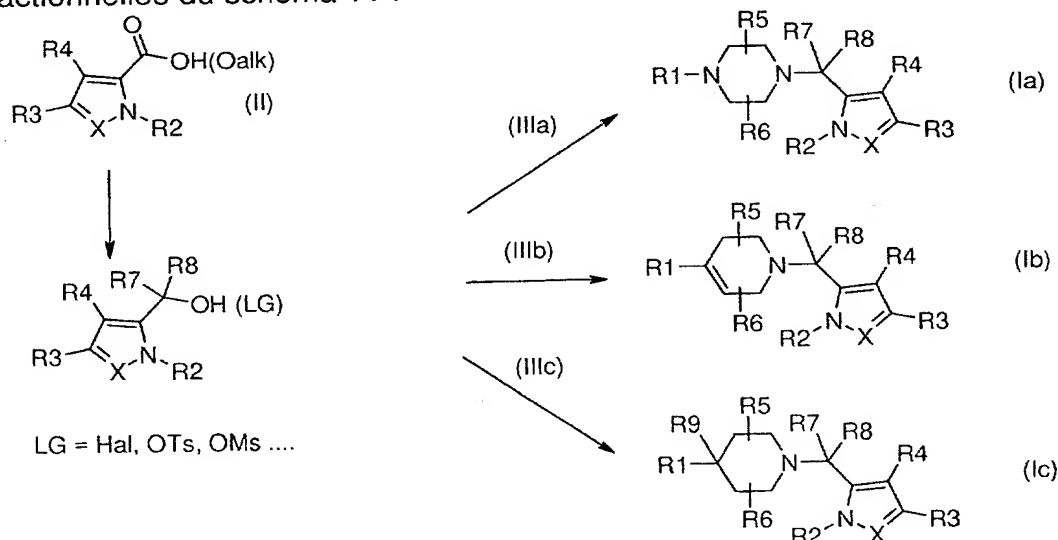


Schéma 11

De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est C(S) peuvent être préparés par

thionation d'un composé de formule générale respectivement (Ia), (Ib) ou (Ic), dans lequel L est C(O), par l'une quelconque des méthodes de réduction connues de l'homme de l'art, en opérant selon le schéma 12 :

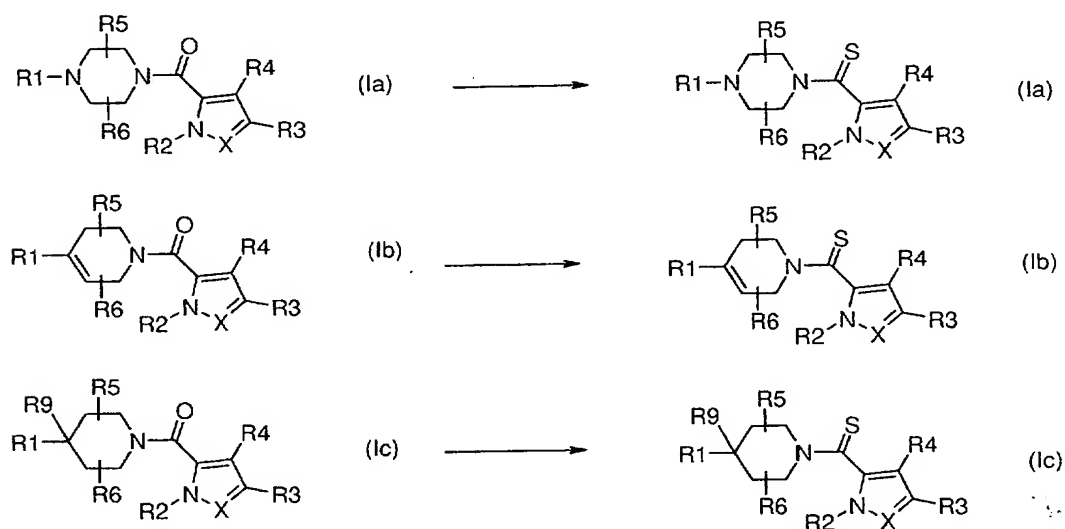


Schéma 12

5

Il est particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention d'effectuer la thionation à l'aide du réactif de Lawesson, en opérant selon *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **87**, 293 (1978).

- 10 De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est C(NH) peuvent être préparés à partir des nitriles dérivés des produits de formule générale (II), en utilisant les diverses méthodes connues de l'homme de l'art, selon les séquences réactionnelles du schéma 13 :



14

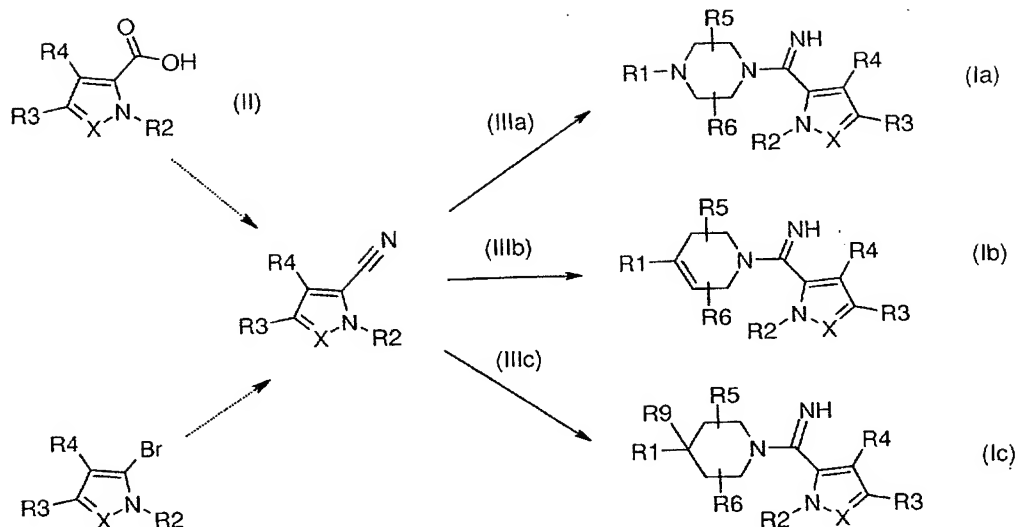


Schéma 13

- Il est généralement nécessaire d'activer le nitrile, peu réactif, soit avec du chlorure d'aluminium, en opérant selon *J. Chem. Soc.* 1947, 1110 ; soit avec de l'iodure cuivreux, en opérant selon *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6395 (1993) ; soit en transformant nitrile en iminoéther préalablement à la réaction avec le dérivé de pipérazine - ou de 1,2,3,6-tétrahydropyridine ou de pipéridine, en opérant selon *Eur.J. Med.Chem.*, **24**, 427 (1989).
- De manière générale, des produits de formule générale (Ia) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est C(NR7), avec R7 égal ou différent de l'atome d'hydrogène, peuvent être préparés à partir des produits de formule générale respectivement (Ia) ou (Ic) dans lesquels L est C(O) et/ou C(S), en utilisant les diverses méthodes connues de l'homme de l'art, selon les séquences réactionnelles du schéma 14 :

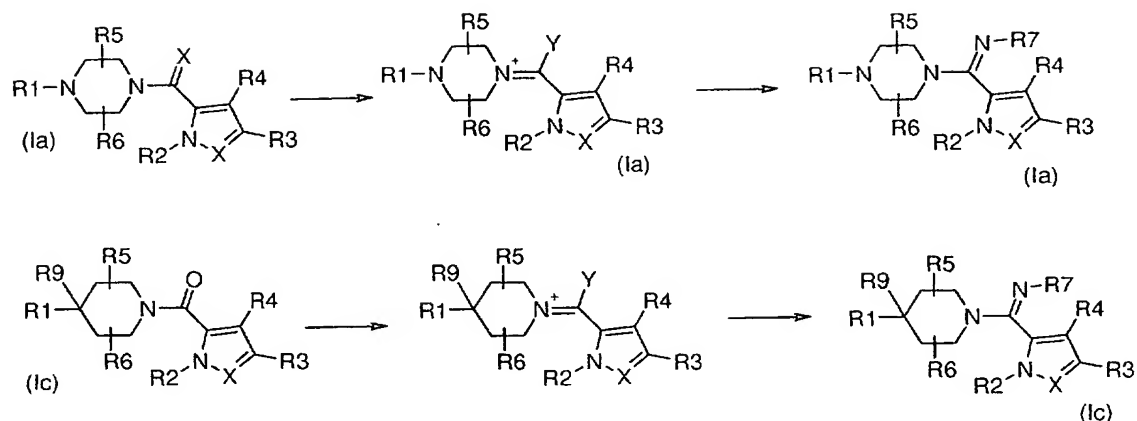


Schéma 14

Dans le cadre de l'invention lorsque X est un atome d'oxygène, il est particulièrement avantageux de faire réagir successivement le chlorure d'oxalyle, ce qui conduit à un intermédiaire dans lequel Y est un atome de chlore, puis une amine R7-NH₂, en opérant selon *Pol. J.Chem.*, **58**, 117 (1984) et dans le cas où X est un atome de soufre de faire réagir d'abord l'iodure de méthyle, ce qui conduit à un intermédiaire dans lequel Y est un radical méthylthio, puis une amine R7-NH₂, en opérant selon *Eur. J. Med. Chem*, **12**, 365 (1977).

De manière plus spécifique et plus particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention, des produits de formule générale (Ia) conformes à l'invention dans lesquels L est C(O), X est N, R3 est méthyle, R6 et R7 sont H, R1 et R2 sont comme définis précédemment, peuvent être préparés par couplage entre un acide 1-phényl-pyrazole-3-carboxylique, et un dérivé de pipérazine selon le schéma réactionnel 15 :

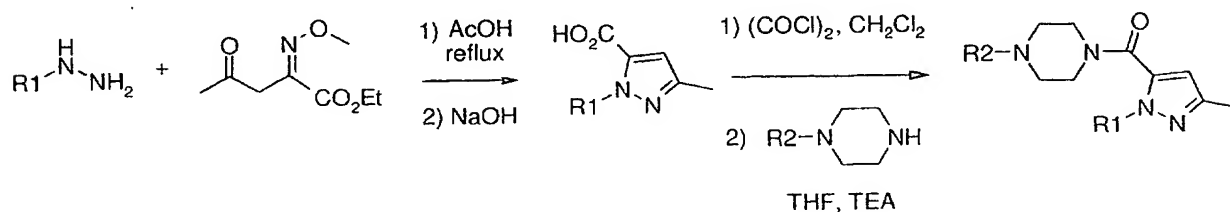


Schéma 15

Dans ce schéma, une phénylhydrazine, éventuellement sous forme salifiée, est condensée sur une α-méthylloxime d'un α,γ-dicétoester en milieu acide



pour produire un mélange d'acides 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique et 5-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylique. L'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique est isolé puis engagé dans une réaction d'amidification entre la fonction carboxylique préalablement

5 activée du pyrazole et une amine telle qu'une 4-aryl-pipérazine en milieu basique pour aboutir à un produit conforme à l'invention.

Les acides 5-alkyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique et 5-alkyl-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylique peuvent être obtenus et isolés dans les conditions décrites par Ashton, dans *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993).

10

De manière plus spécifique et plus particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention, des produits conformes à l'invention peuvent également être préparés sur phase solide, selon le schéma réactionnel 16 :

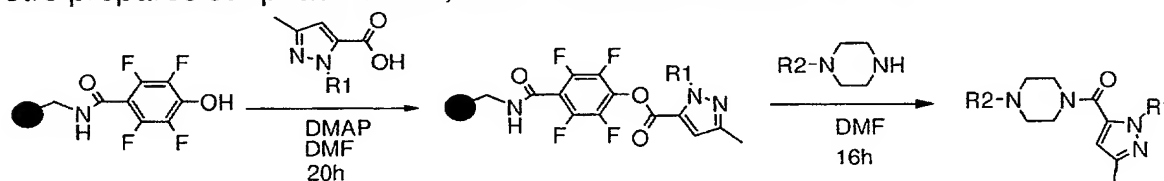


Schéma 16

15

Les méthodes générales de synthèse présentées dans les schémas 1 à 16 illustrent, à titre non limitatif, les préparations possibles des composés de l'invention. De nombreuses autres voies de synthèse peuvent être utilisées, en particulier celles décrites dans :

20

Comprehensive Heterocyclic Chemistry, **5 (Part 4A)**, par A. Katritzky et al. (Pergamon Press) ;

Advanced Organic Chemistry 'Progress in Pyrazole Chemistry', **6**, 347-429 (1966) par A.N. Kost et al ;

25

Journal of Heterocyclic Chemistry "Synthesis of Pyrazoles and condensed Pyrazoles", **36**, 321-332 (1999) par M. Kenzi et al ;

Organic Chemistry "The Chemistry of pyrroles", **34** (1977) par A.R. Jones et al (Academic Press) ;

30

Organic Chemistry in Monographs "Chemistry of Pyrroles", **15** (1974) par A. Gossauer (Springer Verlag).

Les exemples ci-dessous illustrent, à titre non limitatif, les produits de l'invention.

Exemple 1:

[4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

- 5 A une solution de 387 mg d'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993). dans 4 mL de dichlorométhane, est additionnée à 0°C, une solution de 250 µL de chlorure d'oxalyle dans 1 mL de dichlorométhane. A ce mélange réactionnel est ajoutée une goutte de diméthylformamide. Après 3 heures d'agitation à
- 10 une température proche de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec, repris dans 5 mL de tétrahydrofurane puis additionné lentement à une solution de 413 mg de 1-(3-chlorophényl)-pipérazine et 402 µL de triéthylamine dans 5 mL de tétrahydrofurane.

- Après 18 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel
- 15 est concentré à sec. La pâte brune obtenue est reprise dans 20 mL d'acétate d'éthyle, puis lavée 3 fois par 10 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite. Après purification sur silice (éluant cyclohexane / acétate d'éthyle), 402 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone sont recueillis sous forme d'une poudre blanche
- 20 dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre IR (KBr): 2835; 1634; 1593; 1500; 1445; 1236; 1003; 944; 762 et 692 cm⁻¹
 - Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,30 (s : 3H) ; 2,88 (mt : 2H) ; 3,17 (mt : 2H) ; 3,36 (mt : 2H) ; 3,69 (mt : 2H) ; 6,53 (s : 1H) ; 6,83 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,86 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,92 (t, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,23 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,36 (tt, J = 7 et 2 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H).
- 25

Exemple 2:

[4-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

- En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, mais en remplaçant la 1-(3-chlorophényl)-pipérazine par 400 mg de 1-(3,4-diméthylphényl)-pipérazine, 285 mg de [4-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-
- 35

yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone sont obtenus sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre IR (CCl_4): 2921; 2862; 2819; 1646; 1504; 1473; 1446; 1365; 1236; 1002 et 692 cm^{-1}
- 5 - Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 2,12 (s : 3H) ; 2,17 (s : 3H) ; 2,30 (s : 3H) ; 2,71 (mt : 2H) ; 3,01 (mt : 2H) ; de 3,25 à 3,40 (mt : 2H) ; 3,68 (mt : 2H) ; 6,52 (s : 1H) ; 6,59 (dd, $J = 8$ et 2 Hz : 1H) ; 6,70 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 6,97 (d, $J = 8$ Hz : 1H) ; 7,36 (tt, $J = 7$ et 2 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H).

10

Exemple 3:

L'exemple 3 ci-après présente une application de l'utilisation de la voie de synthèse générale présentée sur le schéma 16. Dans ce cas, la N-phényl-pipérazine et l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique peuvent être substitués par des radicaux tels que définis précédemment, pour l'obtention de produits conformes à l'invention.

15

Synthèse de la librairie

A une suspension de 50 mg de résine tétrafluorophényle (IRORI, unisphère 200 ; substitution 0,99 mmol/g), dans 0,6 mL de diméthylformamide sont ajoutés 100 μL d'une solution molaire de N,N-diisopropylcarbodiimide dans le DMF, 100 μL d'une solution décimolaire de N-Diméthylaminopyridine dans le DMF, puis enfin 200 μL d'une solution à 0,5 mol/L dans le DMF des acides pyrazoles correspondants. Les mélanges réactionnels sont laissés agiter à température ambiante pendant 18 heures puis filtrés. Les résines sont alors lavées 3 fois par 1 mL de DMF puis alternativement 4 fois par 1 mL de CH_2Cl_2 et 4 fois par 1 mL de méthanol puis enfin 2 fois par 1 mL de CH_2Cl_2 . Les résines sont séchées à l'air ambiant.

25

Une solution contenant 0,5 mol/L de phénylpipérazine substituée, et 0,75 mol/L de triéthylamine, est ajoutée à une suspension de 50 mg de résine préalablement obtenue dans 0,9 mL de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 18 heures puis filtré. La résine résiduelle est lavée 2 fois par 0,5 mL de diméthylformamide. Le filtrat est concentré à sec et les huiles obtenues sont purifiées par chromatographie liquide haute performance couplée à un spectromètre de masse (LC/MS).

30

35

Purification par LC/MS:

Les produits ont été purifiés par LC/MS en utilisant un système Waters FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux vannes Rheodyne modèle LabPro, d'un détecteur à barrette de diodes Waters modèle 996, d'un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et d'un collecteur de fractions Gilson modèle 204. Le système était contrôlé par le logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C_{18} , 5 μ M, 19x50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de régénération par un mélange eau/acétonitrile 95/5 (v/v) contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique, pendant que l'autre colonne était en cours de séparation. L'élution des colonnes a été effectuée en utilisant un gradient linéaire de 5 à 95% d'acétonitrile contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique dans l'eau contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique, à un débit de 10 mL/mn. A la sortie de la colonne de séparation, un millième de l'effluent est séparé par un LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé vers les détecteurs, à raison de 75 % vers le détecteur à barrette de diodes, et les 25 % restants vers le spectromètre de masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions où le flux est éliminé tant que la masse du produit attendu n'est pas détectée par le logiciel FractionLynx. Les formules moléculaires des produits attendus sont fournies au logiciel FractionLynx qui déclenche la collecte du produit quand le signal de masse détecté correspond à l'ion $[M+H]^+$ et/ou au $[M+Na]^+$. Dans certains cas, dépendant des résultats de LC/MS analytique, quand un ion intense correspondant à $[M+2H]^{++}$ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée ($MW/2$) est aussi fournie au logiciel FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion $[M+2H]^{++}$ et/ou $[M+Na+H]^{++}$ sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants ont été évaporés, dans un évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle LCT relié à un appareil HP 1100. L'abondance des produits a été mesurée à

l'aide d'un détecteur à barrette de diodes HP G1315A sur une gamme d'onde de 200-600 nm et un détecteur à dispersion de lumière Sedex 65. L'acquisition des spectres de masses Mass spectra a été réalisée sur une gamme de 180 à 800. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel
5 Micromass MassLynx. La séparation a été effectuée sur une colonne Hypersil BDS C18, 3 µm (50 x 4.6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90 % d'acétonitrile contenant 0,05 % (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau contenant 0,05 % (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn. Le temps total d'analyse, incluant la période de rééquilibration de la colonne, est de 7 mn.

10 Les produits des exemples 3/1 à 3/153 ont été obtenus en utilisant un protocole selon l'exemple 3 :

Exemple 4

15 (4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-1-yl)-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

A une solution de 300 mg d'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993). dans 15 mL de dichlorométhane, sont ajoutés 316 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) et 20 mg d'hydrate de
20 1-hydroxybenzotriazole (HOBT). Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, sont ajoutés 230 µL de triéthylamine (TEA) et 323 mg de chlorhydrate de 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine puis ce mélange réactionnel est agité pendant 36 heures à température ambiante. Après
25 addition de 10 mL d'eau, la phase organique est décantée, puis lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 µM), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes), on obtient 300 mg de (4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-1-yl)-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une meringue
30 blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) = 68°C

Spectre de masse (EI) : m/z = 343 (M⁺)

35 Exemple 5

[4-(3-chlorophényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple 1, mais à partir de 500 mg d'acide 2-phényl-2H-pyrazol-5-yl-carboxylique, qui peut être préparé selon *Heterocycles*, **23**, 943 (1985), de 575 mg de 1-(3-chlorophényl)-pipérazine et de 342 μ L de chlorure d'oxalyle dans 20 mL de dichlorométhane ; pour
5 obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes), 680 mg de [4-(3-chlorophényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une huile jaune pâle très visqueuse dont les caractéristiques sont les suivantes:
10 Spectre de masse (EI) : $m/z = 366$ (M^+)

Exemple 6

[4-(3-chlorophényl)-pipérazin-1-yl]-(1-phényl-1H-pyrrol-2-yl)-méthanone
On procède de façon similaire à l'exemple 1, mais à partir de 187 mg d'acide
15 1-phényl-1H-pyrrol-2-yl-carboxylique, qui peut être préparé selon *Tetrahedron*, **49**, 10271 (1993), de 216 mg de 1-(3-chlorophényl)-pipérazine et de 128 μ L de chlorure d'oxalyle dans 20 mL de dichlorométhane ; pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en
20 volumes) ? puis recristallisation dans l'oxydode diisopropyle, 200 mg de [4-(3-chlorophényl)-pipérazin-1-yl]-(1-phényl-1H-pyrrol-2-yl)-méthanone, sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes:
Spectre de masse (EI) : $m/z = 365$ (M^+)
Point de fusion (Kofler) = 105°C

25 Parmi les produits obtenus, des produits particulièrement préférés sont la [4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone et la [4-(3,4-Diméthyl-phenyl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone.

30 Un produit conforme à l'invention pourra être utilisé pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique, en particulier un cancer.

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques contenant un composé selon l'invention, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La



composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

5 Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent
10 comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

Les formes liquides seront de préférence injectables et, de ce fait, auront une formulation acceptable pour une telle utilisation.

15 Des voies d'administration par injection acceptables incluent les voies intraveineuse, intra-péritonéale, intramusculaire, et sous cutanée, la voie intraveineuse étant préférée.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration du patient et de l'état de ce
20 dernier.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer :

- 25 • les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le
30 carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine

- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)
- 5 • les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- les topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
- 10 • les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- 15 • les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dextrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- 20 • les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.

25 Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par des radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade à traiter.

Un produit conforme à l'invention pourra être utile pour inhiber la polymérisation de la tubuline in vitro.

Evaluation de l'inhibition de polymérisation de tubuline

La tubuline est purifiée à partir de cerveaux de porc selon des méthodes publiées (Shelanski et al., 1973, Proc. Natl. Acad. Sci.USA, **70**, 765-768. Weingarten et al., 1975, Proc. Natl. Acad. Sci.USA, **72**, 1858-1862).

- 5 Brièvement, les cerveaux sont broyés et centrifugés dans un tampon d'extraction. La tubuline, contenue dans le surnageant de l'extrait subit deux cycles successifs de polymérisation à 37°C et dépolymérisation à 4°C, avant d'être séparée des MAPs (Microtubule Associated Proteins) par chromatographie sur colonne de phosphocellulose P11 (Whatman). La
- 10 tubuline, ainsi isolée est pure à plus de 95 %. Elle est conservée dans un tampon nommé RB/2 30 % glycérol, dont la composition est MES-NaOH [acide 2-(N-morpholino)-éthanesulfonique] 50 mM, pH6.8 ; MgCl₂ 0.25 mM ; EGTA 0.5 mM ; glycérol 30 % (v/v), GTP (guanosine-5'-tri-phosphate) 0.2 mM.
- 15 La polymérisation de la tubuline en microtubules est suivie par turbidimétrie comme suit : la tubuline est ajustée à une concentration de 10 µM (1 mg/ml) dans le tampon RB/2 30 % glycérol auquel on ajoute 1mM GTP et 6mM MgCl₂. La polymérisation est déclenchée par une augmentation de la
- 20 température de 6°C à 37°C dans une cuve de 1 cm de trajet optique, placée dans un spectrophotomètre UVIKON 931 (Kontron) équipé d'un porte cuve thermostaté. L'augmentation de la turbidité de la solution est suivie à 350 nm.

- Les produits sont mis en solution à 10 mM dans le DMSO et ajoutés à des concentrations variables (0.5 à 10 µM) à la solution de tubuline avant polymérisation. La CI₅₀ est définie comme la concentration de produit qui
- 25 inhibe de 50 % la vitesse de polymérisation. On considère comme très actif un produit dont la CI₅₀ est inférieure ou égale à 25 µM.

Un produit conforme à l'invention pourra être utile pour inhiber la prolifération de cellules tumorales in vitro.

Test permettant de déterminer l'inhibition de prolifération de la lignée tumorale humaine de colon HCT116

On évalue la prolifération des cellules HCT116 en mesurant l'incorporation de [^{14}C]-thymidine de la façon suivante. Les cellules HCT116 (issues de l'ATCC) sont cultivées dans un milieu DMEM (Gibco) qui contient 10 % de sérum de veau fœtal et des antibiotiques (pénicilline 1 %, streptomycine 1 %). Pour effectuer le test de prolifération, on ensemence les cellules dans des microplaques cytostar 96 puits (Amersham), à raison de 5000 cellules par puits. On ajoute ensuite la [^{14}C]-thymidine (0.1 μCi /puits) et les produits à évaluer. On utilise des concentrations variables de produits jusqu'à 10 μM ; le DMSO (solvant utilisé pour solubiliser les produits) ne doit pas excéder 0.5 % dans le milieu. 48 heures après incubation à 37°C, on mesure la radioactivité incorporée dans les cellules par comptage de la plaque dans un compteur TRI-LUX (Wallac). La CI_{50} est définie comme la concentration de produit qui diminue de 50 % la radioactivité par rapport à un contrôle non traité. On considère qu'un produit dont la CI_{50} est inférieure à 3 μM est cytotoxique

Test permettant de déterminer l'inhibition de la vascularisation

Un test de détermination du détachement des cellules endothéliales a été établi afin de sélectionner les produits sur la base de leur activité «in vitro». Ce test de détermination du détachement des cellules endothéliales est caractérisé en ce que les cellules endothéliales, ensemencées dans des plaques dont le fond est recouvert d'un agent liant choisi de préférence parmi la gélatine, la fibronectine ou la vitronectine, après culture, sont additionnées par un milieu contenant le composé à tester, puis les cellules sont marquées avec une substance fluorescente, les cellules qui se sont détachées sont éliminées par lavage et la fluorescence des cellules restantes est comptée au fluorimètre.

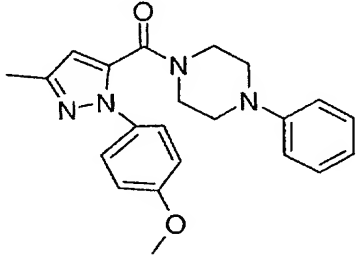
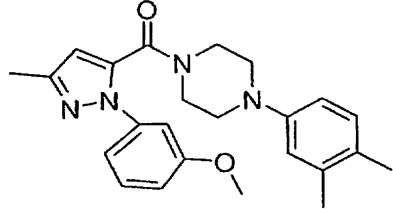
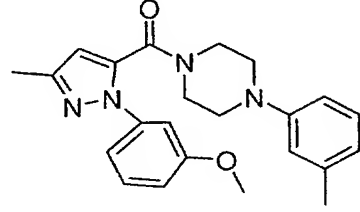
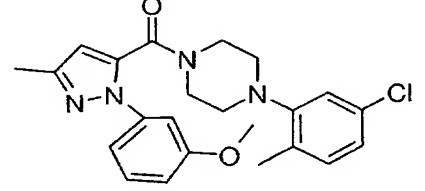
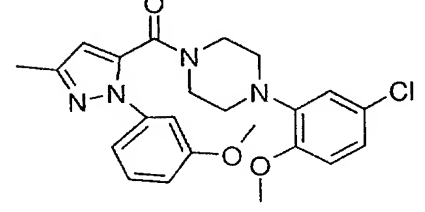
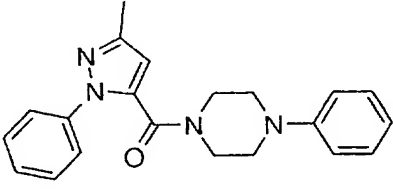
Ce test consiste à mesurer le détachement des cellules endothéliales cultivées sur des substrats à base d'un agent liant choisi de préférence parmi la fibronectine, la vitronectine ou la gélatine. De préférence un jour après l'ensemencement des cellules en plaques contenant par exemple 96 puits, le milieu de culture est remplacé par un milieu contenant le composé à tester en absence de sérum. On prépare six fois la même préparation à trois



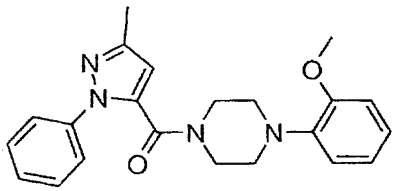
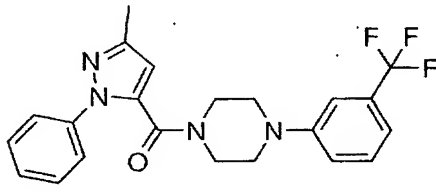
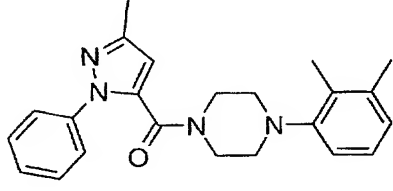
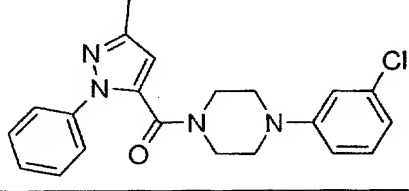
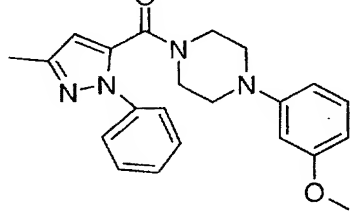
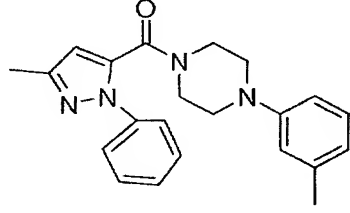
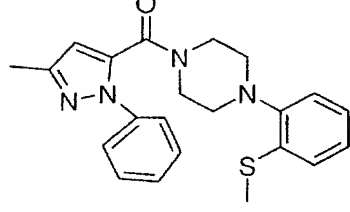
- concentrations différentes (0.1, 0.3 et 0.6 μ M) et six fois le contrôle sans adjonction de produit antivasculaire. Après deux heures de traitement avec la substance à tester, les cellules sont marquées avec la calcéine-AM (1.6 μ g/ml) dans du milieu de culture supplémenté avec 0.1 % de BSA. Les
- 5 cellules qui se sont détachées sont éliminées par lavage avec le milieu de culture contenant 0.1 % de sérum albumine bovine ; on ajoute 100 μ l de milieu à chaque puits. La fluorescence des cellules restantes est comptée au fluorimètre. Les données obtenues sont exprimées par rapport au témoin (cellules non traitées).
- 10 L'évaluation du détachement des cellules endothéliales *in vitro* est déterminée de la façon suivante. Les cellules HDMEC (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells, Promocell, c-122102) sont cultivées dans un milieu ECGM-MV qui contient 5 % de sérum de veau fœtal, des facteurs de
- 15 croissance (EGF 10 ng/ml, hydrocortisone 1 μ g/ml, 0.4 % supplément de croissance avec héparine) et des antibiotiques (amphotéricine 50 ng/ml, gentamicine 50 μ g/ml). Pour le test de détachement, les HDMEC sontensemencées à 5,000 cellules dans des plaques 96 puits à fond clair (Costar) pré-coatées avec de la fibronectine (10 μ g/ml) ou de la vitronectine (1 μ g/ml) ou de la gélatine. Vingt quatre heures plus tard, le milieu de culture est
- 20 remplacé par du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA contenant les produits indiqués. Les concentrations testées sont 0,1-0,3 et 1 μ M pour chaque produit. Après deux heures de traitement, les cellules sont marquées pendant une heure à la calcéine (1.6 μ g/ml, Molecular Probes) dans du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA. Les cellules détachées sont ensuite enlevées par lavage
- 25 avec du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA; 100 μ l de milieu est ajouté à chaque puits. La fluorescence des cellules qui restent attachées au substratum du puits est comptée à l'aide d'un fluorimètre, Spectrafluor Plus (Tecan, excitation 485 nm, et émission 535 nm). Les données sont la moyenne de six échantillons différents et sont exprimées en pourcentage du contrôle (cellules
- 30 non traitées).

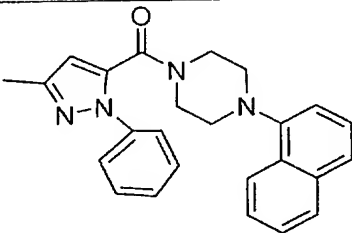
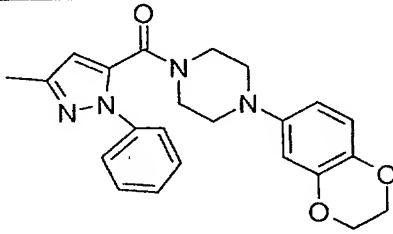
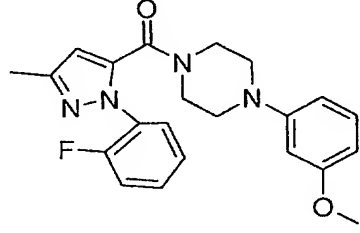
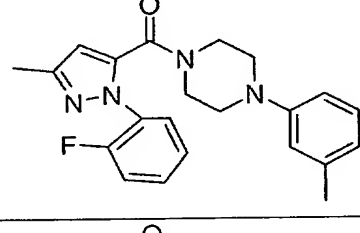
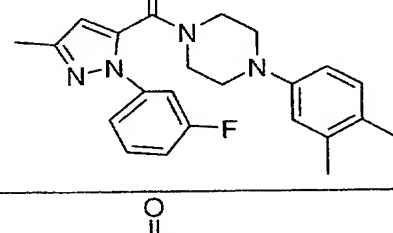
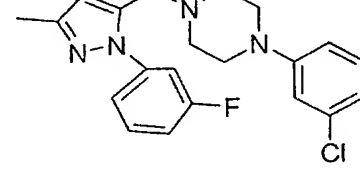
Un effet de détachement cellulaire supérieur ou égal à 15 % est considéré comme significatif.

Résultats biologiques

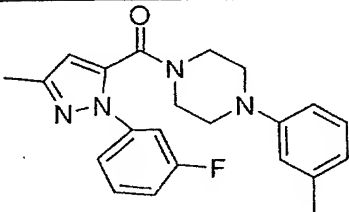
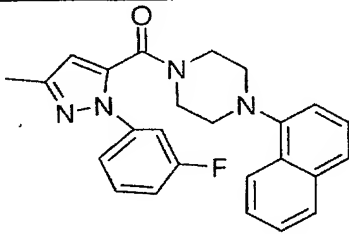
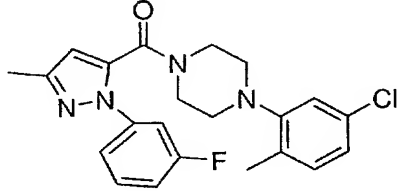
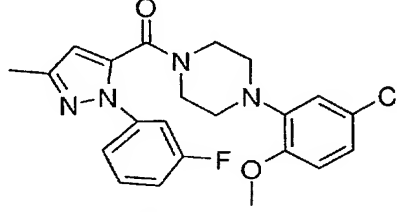
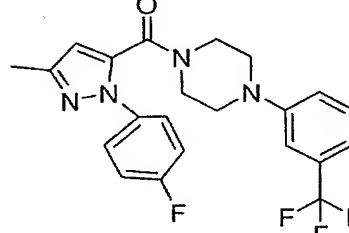
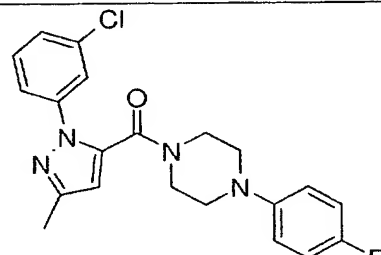
Ex N°	Structure	Masse molaire	Inhibition de polymérisation de la tubuline CI 50 (μM)	Inhibition de prolifération de HCT116 CI 50 (μM)	Pourcentage de détachement de HDMEC à $1\mu\text{M}$
3/1		376,457	< 25		
3/2		404,511		0.312	
3/3		390,49	1.8	0.87	
3/4		424,93	1.8	0.389	
3/5		440,93	3	0.238	
3/6		346,44	4.5	0.177	

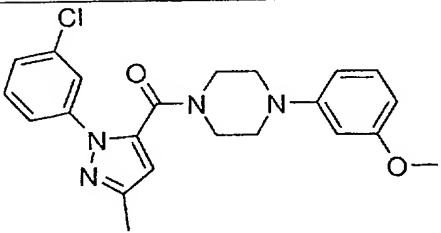
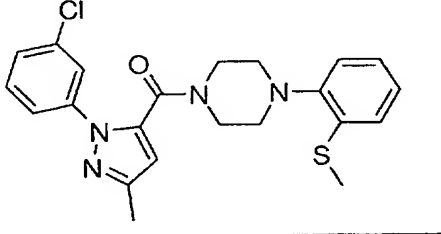
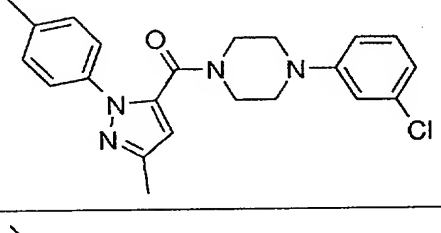
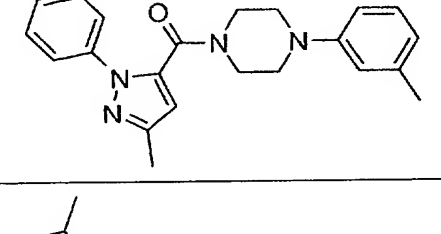
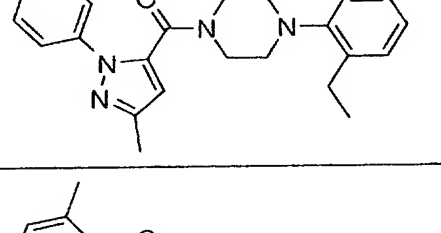
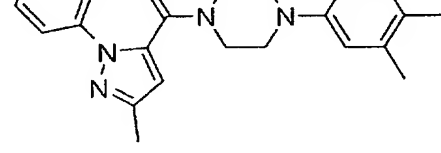


3/7		376,46	5.6	0.040	
3/8		414,43	6.5	0.841	
3/9		374,49	7	0.494	
1		380,876	0.2	0.002	22
3/10		376,46	2	0.025	
3/11		360,46	3	0.036	
3/12		392,53	3	0.145	

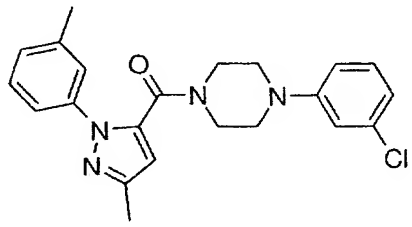
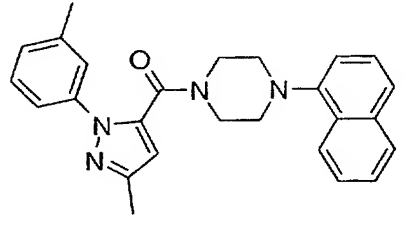
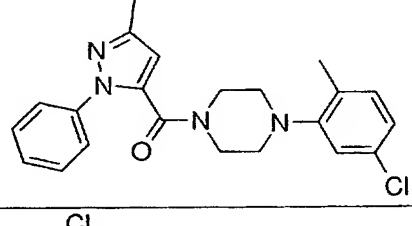
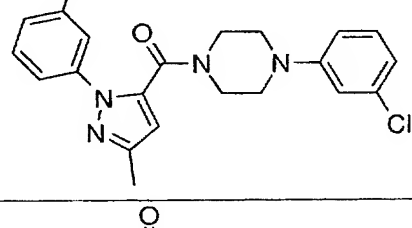
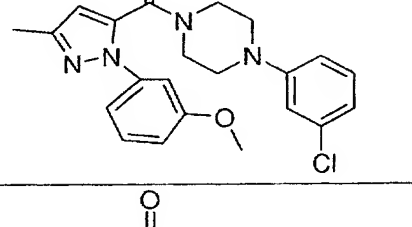
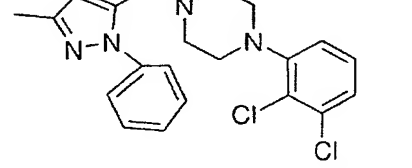
3/13		396,5	6	0.466	
3/14		404,47	15	0.352	
3/15		394,45	2	0.0040	
3/16		378,45	6	0.224	
3/17		392,48	3.5	0.159	
3/18		398,87	2	0.028	

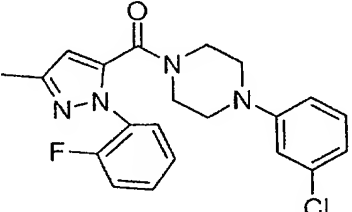
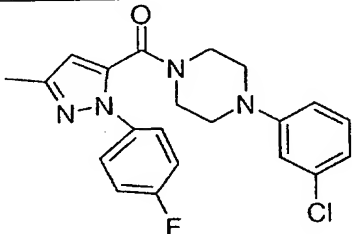
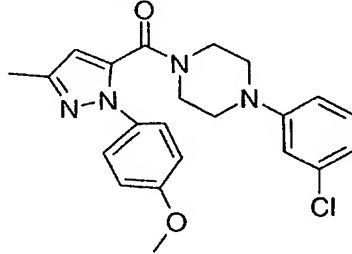
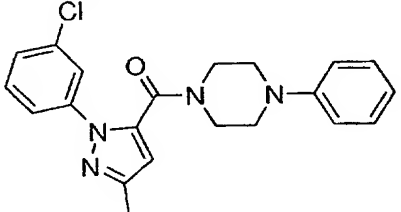
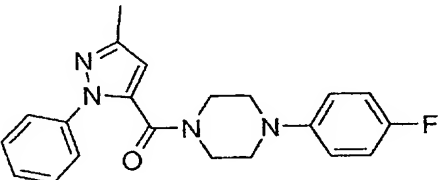
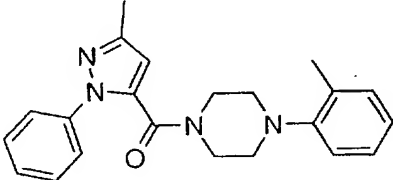
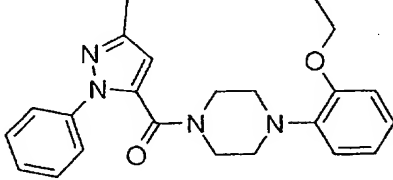


3/19		378,45	1.8	0.017	
3/20		414,49	3	1.131	
3/21		412,9	1.8	0.469	
3/22		428,9	1.5	0.046	
3/23		432,419	3	0.343	
3/24		398,87	5	0.239	

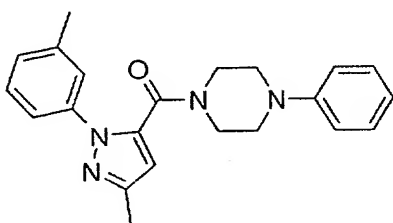
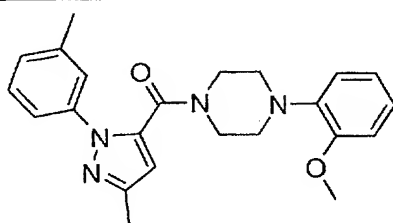
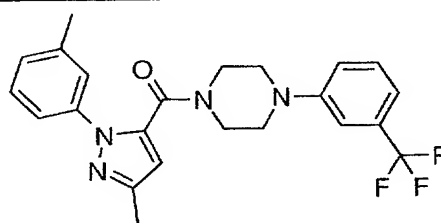
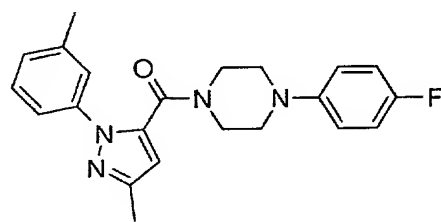
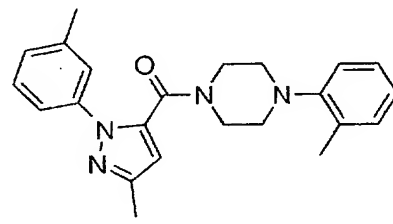
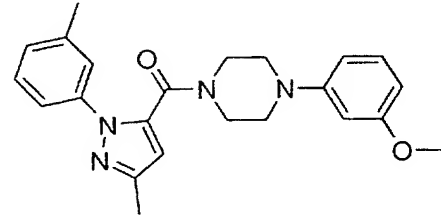
3/25		410,902	1.8	0.040	
3/26		426,969	1.5	0.090	
3/27		394,903	4.5	0.217	
3/28		374,485	7	0.269	
3/29		388,512	5	0.452	
3/30		388,512	2.9	0.729	

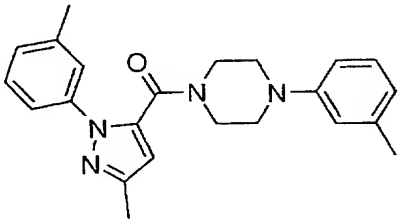
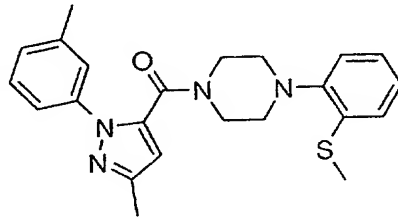
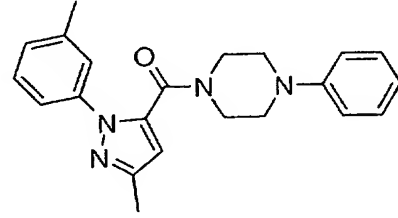
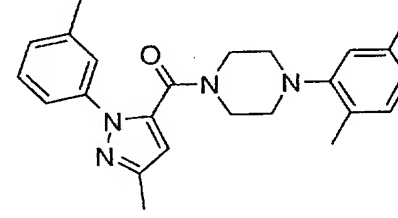
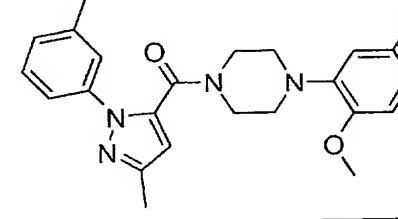
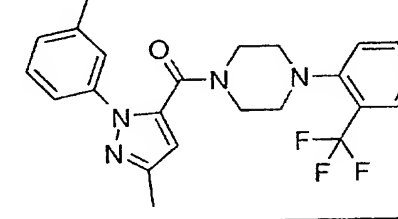


3/31		394,903	1.3	0.140	
3/32		410,518	3	0.556	
3/33		394,903	3	0.170	
3/34		415,322	2.5	0.526	
3/35		410,902	5	0.284	
3/36		415,322	1.8	0.119	

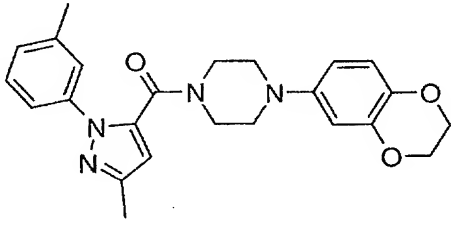
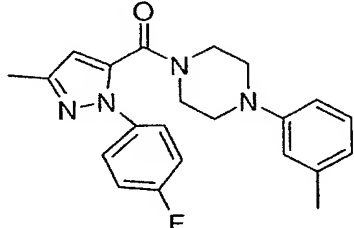
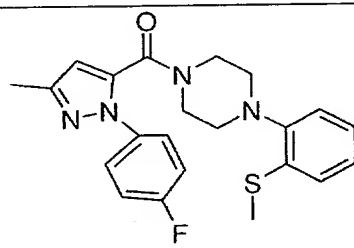
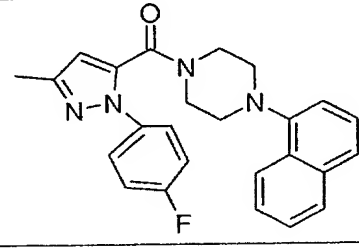
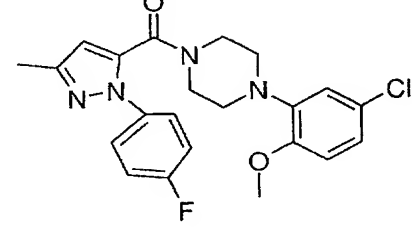
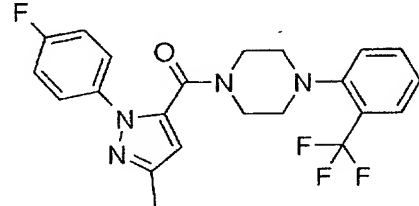
3/37		398,867	20	1.436	
3/38		398,867	6	0.338	
3/39		410,902	25	0.734	
3/40		380,876	3	0.775	
3/41		364,421	6.5		
3/42		360,458	5		
3/43		390,484	9		

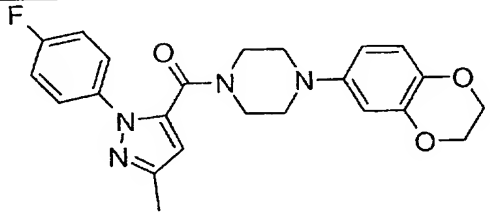
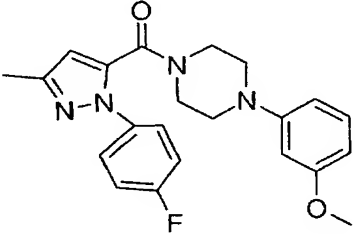
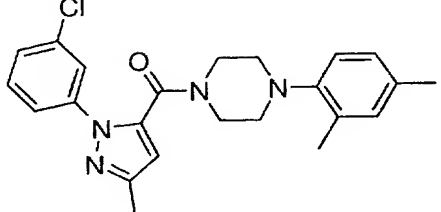
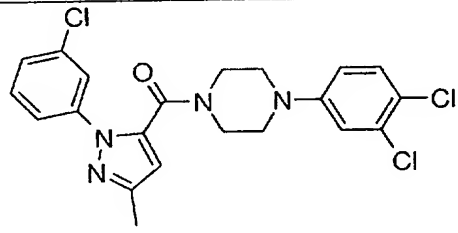
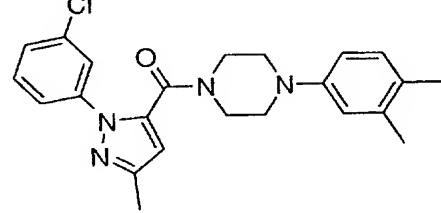
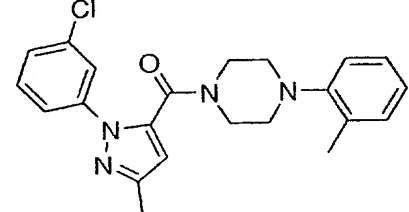


3/44		360,458	2		
3/45		390,484	3		
3/46		428,455	8		
3/47		378,448	8		
3/48		374,485	5		
3/49		390,484	1		

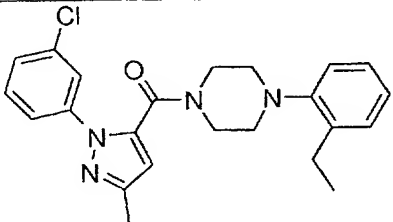
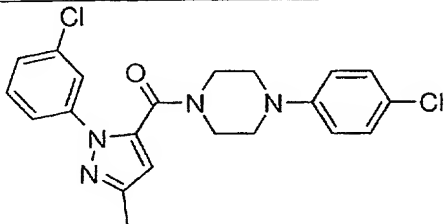
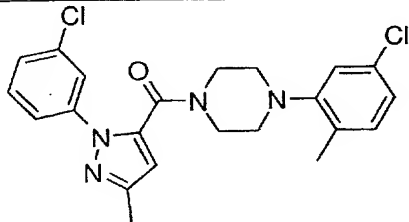
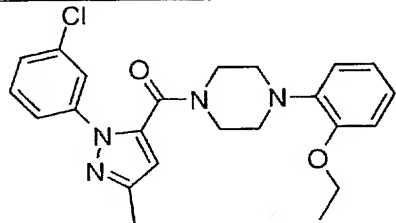
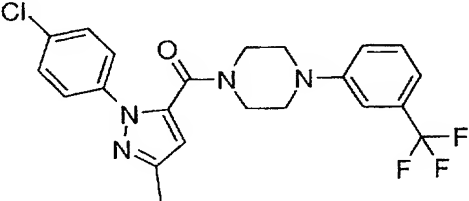
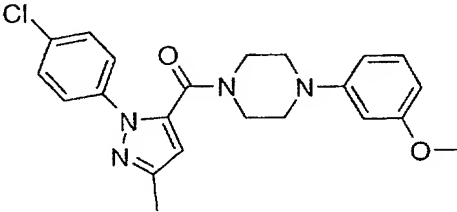
3/50		374,485	1.5		
3/51		406,551	2		
3/52		394,903	13		
3/53		408,930	1.2		
3/54		424,929	1		
3/55		428,455	5.5		

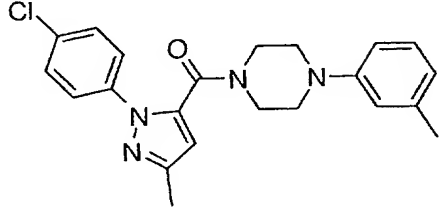
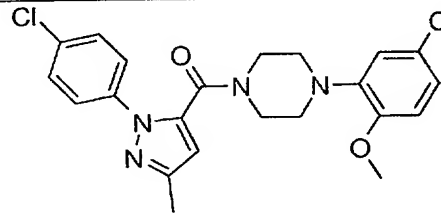
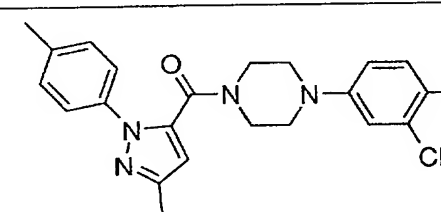
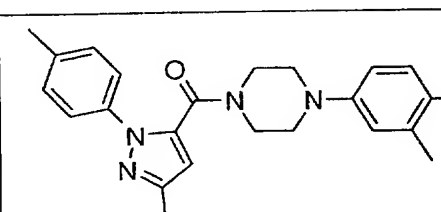
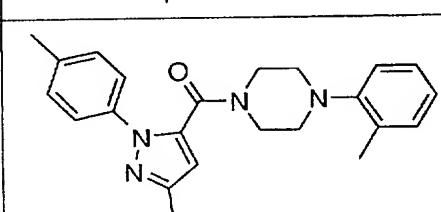
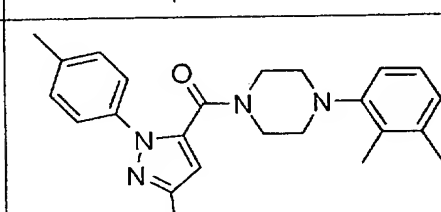
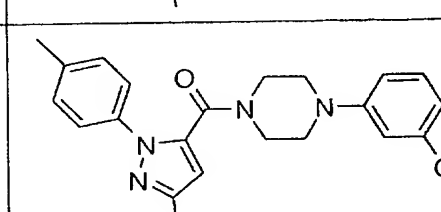


3/56		418,494	5		
3/57		378,448	1.4		
3/58		410,514	4.5		
3/59		414,481	5.7		
3/60		428,892	1.3		
3/61		432,419	25		

3/62		422,457	6		
3/63		394,447	0.9		
3/64		408,930	25		
3/65		449,767	1,3		
3/66		408,930	2		
3/67		394,903	2.7		

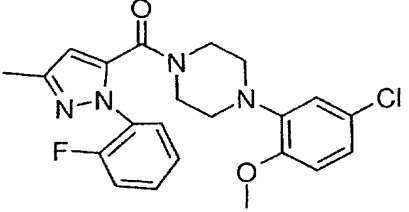
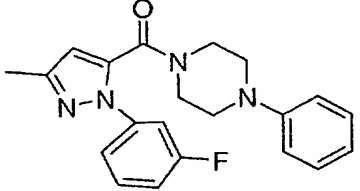
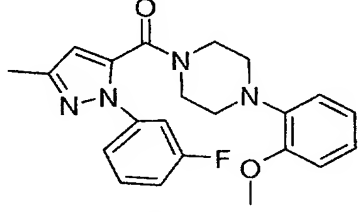
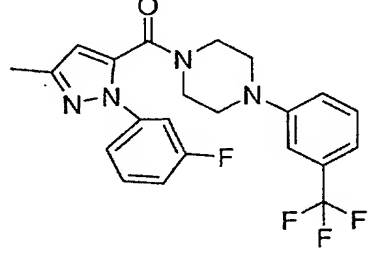
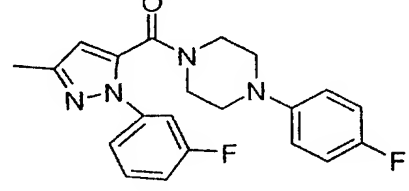
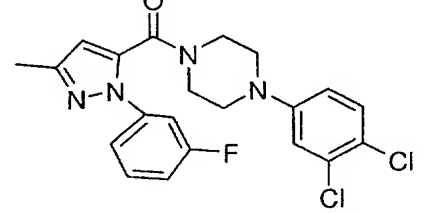
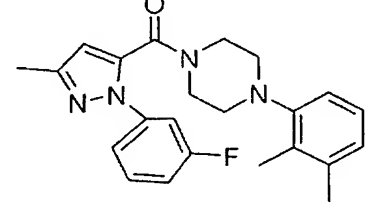


3/68		408,930	1.5		
3/69		415,322	18		
3/70		429,348	12.5		
3/71		424,929	2.5		
3/72		448,874	7		
3/73		410,902	2.5		

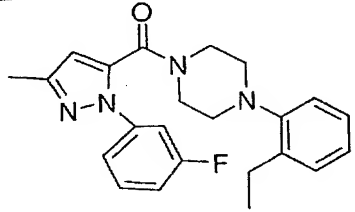
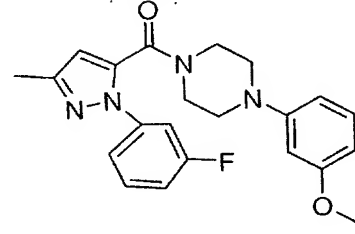
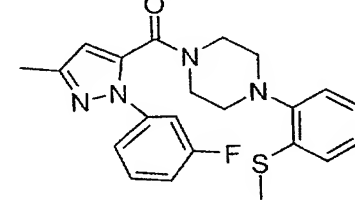
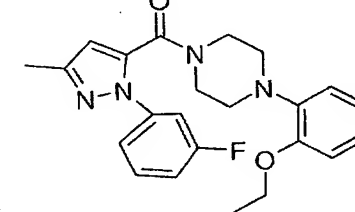
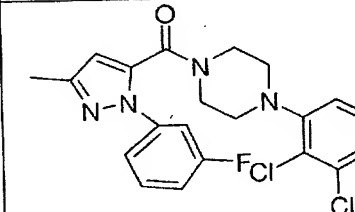
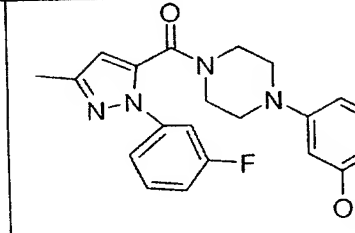
3/74		394,903	7.5		
3/75		445,347	17		
3/76		429,348	3		
3/77		388,512	25		
3/78		374,485			
3/79		388,512			
3/80		390,484	5		

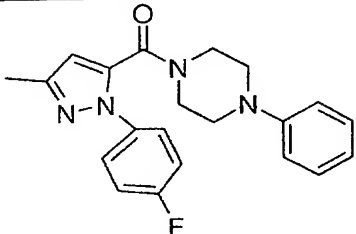
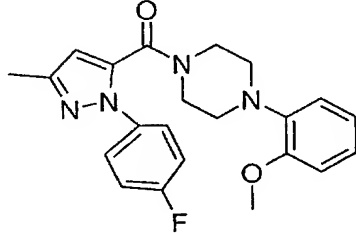
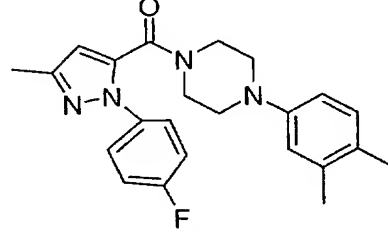
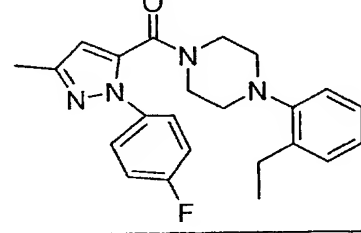
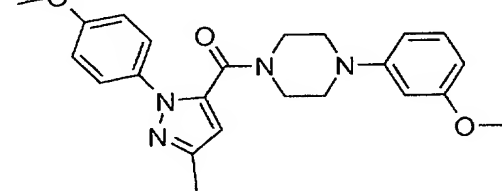
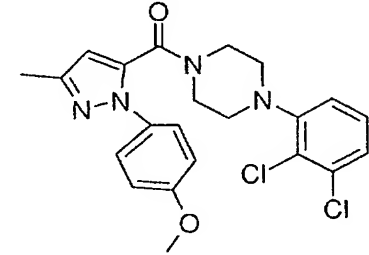


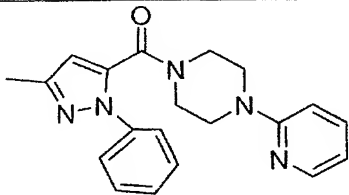
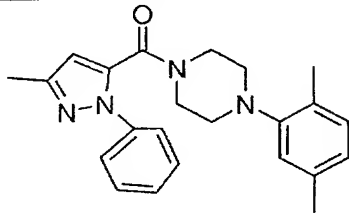
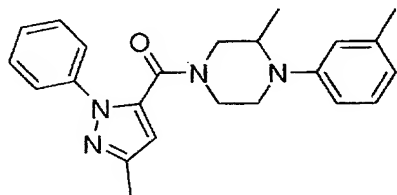
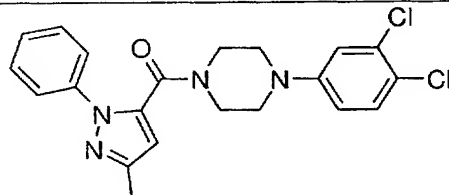
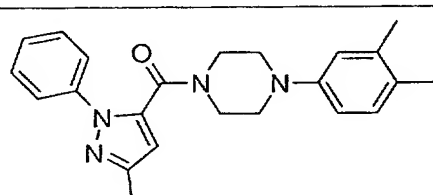
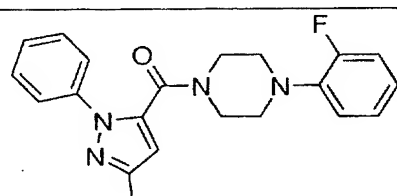
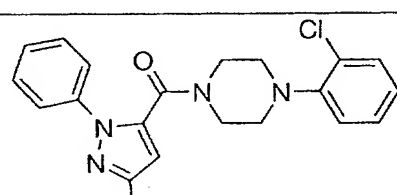
3/81		445,347	3.5		
3/82		406,483	1.2		
3/83		410,902	1.5		
3/84		414,428	5.5		
3/85		394,447	3		
3/86		392,475	12.5	0.385	
3/87		378,448	15		

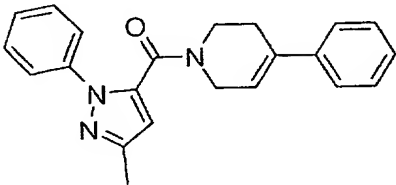
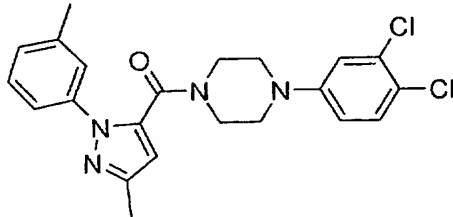
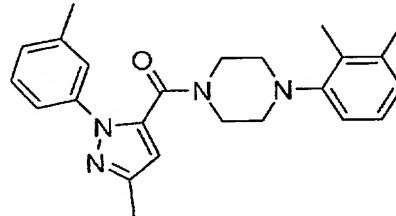
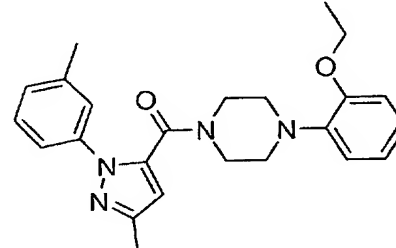
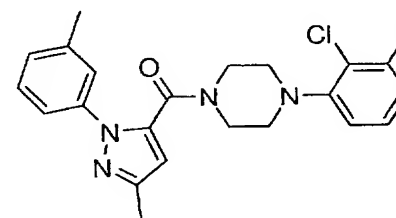
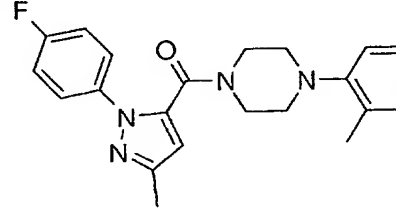
3/88		428,892	6		
3/89		364,421	2.2		
3/90		394,447	3		
3/91		432,419	1.5		
3/92		382,412	12.5		
3/93		433,312	1.7		
3/94		392,475	0.8		



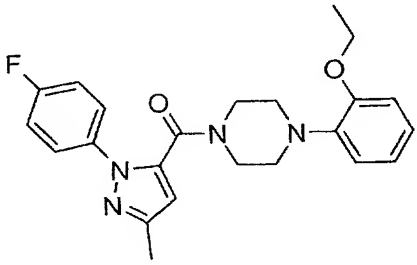
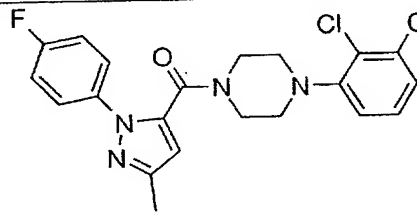
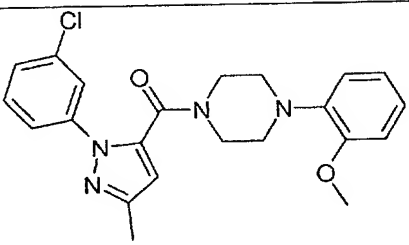
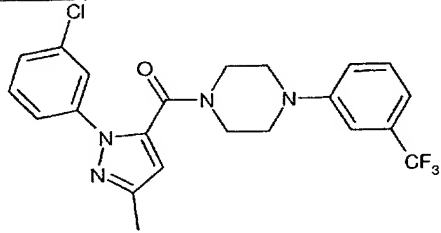
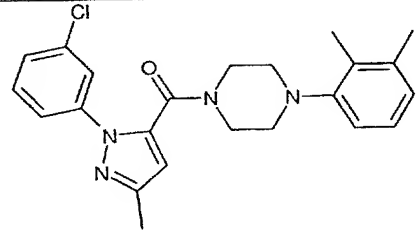
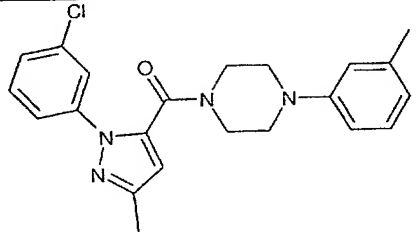
3/95		392,475	3		
3/96		394,447	1.8		
3/97		410,514	3		
3/98		408,474	7		
3/99		433,312	2		
3/100		422,457	< 25		

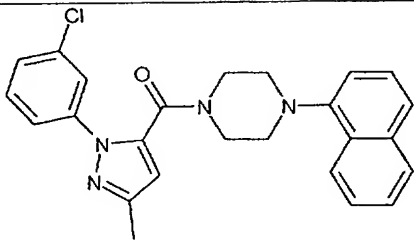
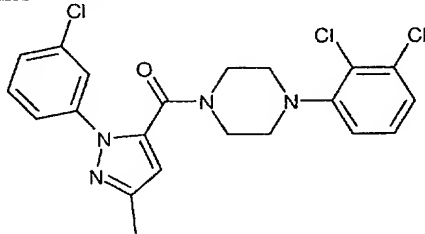
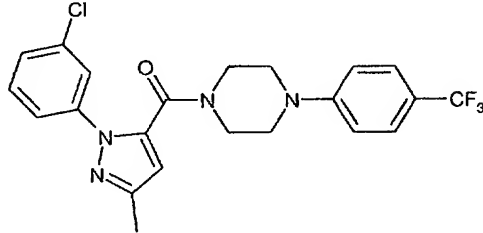
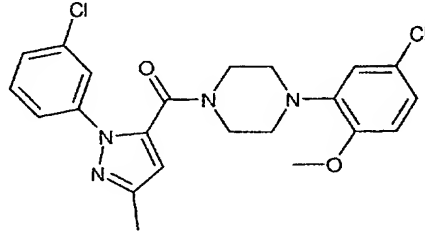
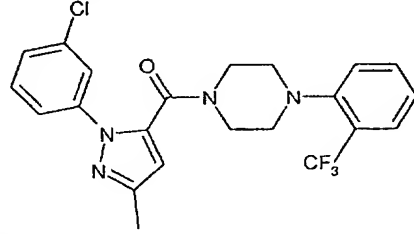
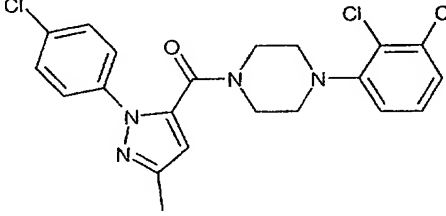
3/101		364,421	5		
3/102		394,447	13		
3/103		392,475	21		
3/104		392,475	5		
3/105		406,483	4.5		
3/106		445,347	7		

3/107		347.419	12.5		
3/108		374.485			
3/109		374.485	8	4.3300	
3/110		415.322		0.2987	
2		374.485	0.6	0.1600	16
3/111		364.421	12.5		
3/112		380.876	15	1.5240	

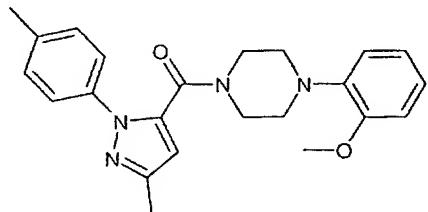
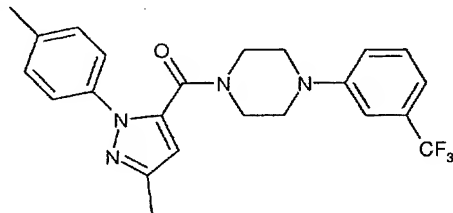
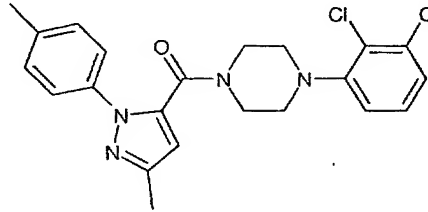
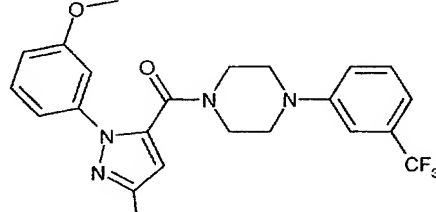
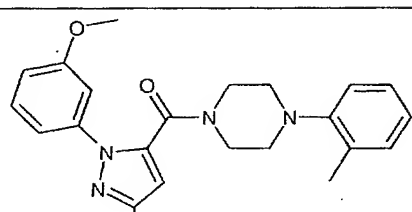
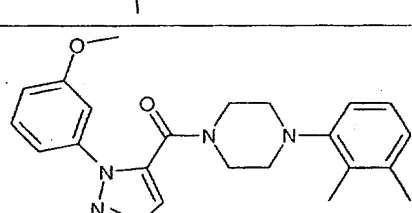
4		343.427	3		
3/113		429.348	1.2		
3/114		388.512			
3/115		404.511			
3/116		429.348	3		
3/117		412.893			

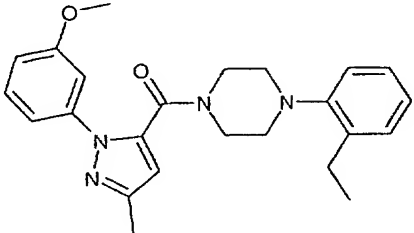
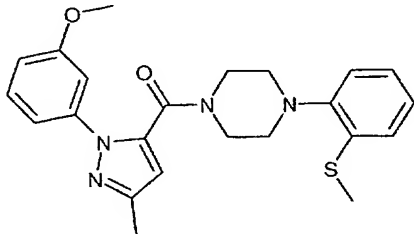
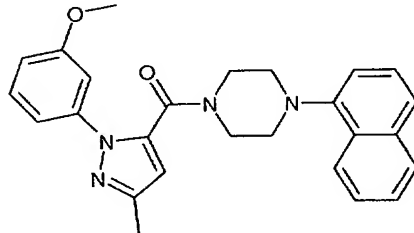
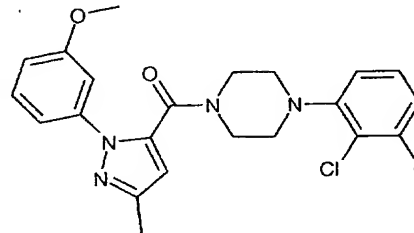
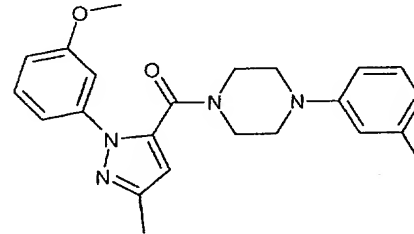
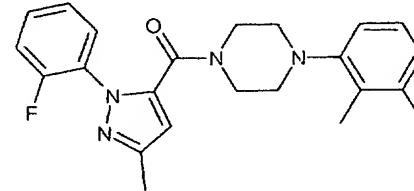


3/118		408.474	25		
3/119		433.312	3.1		
3/120		410.910		0.040	
3/121		448.874	actif		
3/122		408.930			
3/123		394.903		0.051	

3/124		430.936			
3/125		449.767	2.5		
3/126		448.874	< 25		
3/127		445.347			
3/128		448.874	< 25		
3/129		449.767	< 25		

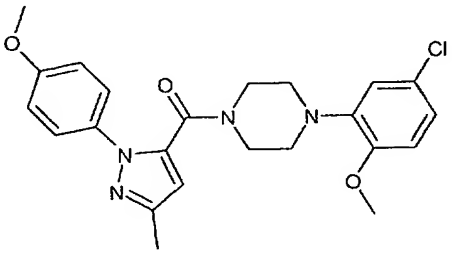
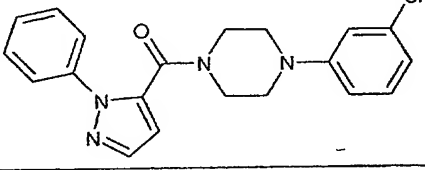
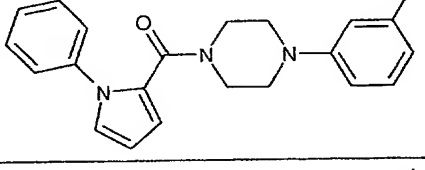
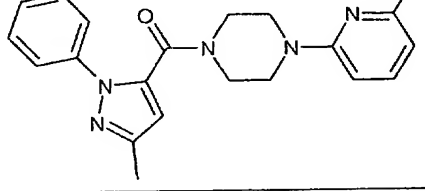
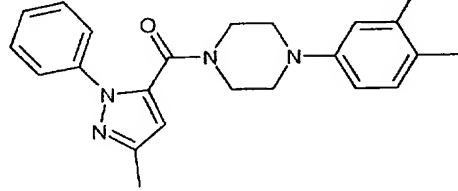
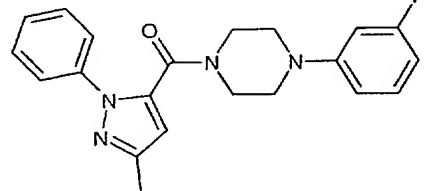
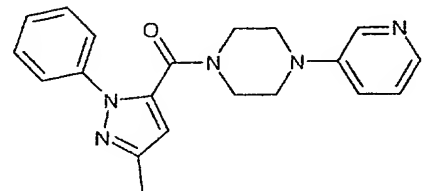


3/130		390.484	< 25		
3/131		428.455	3.1		
3/132		429.348	20		
3/133		444.454	6.2		
3/134		390.484			
3/135		404.511	< 25		

3/136		404.511	12.5		
3/137		422.550	< 25		
3/138		426.517	< 25		
3/139		445.347	< 25		
3/140		434.500	< 25	2.9680	
3/141		392.475	7		



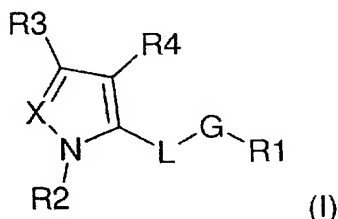
3/142		392.475	3.8		
3/143		414.481	2.5		
3/144		408.474	9.5		
3/145		432.419	< 25		
3/146		433.312	1.2		
3/147		378.448	7		
3/148		392.475	1.5		

3/149		440.928	< 25		
5		366.850	1.2		
6		365.862	1.2		
3/150		361.446	1.1		
3/151		394.903	1.7		
3/152		364.421	0.8		
3/153		347.419	2.2		



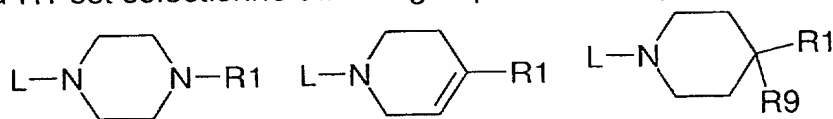
REVENDECATIONS

1. Produit répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle :

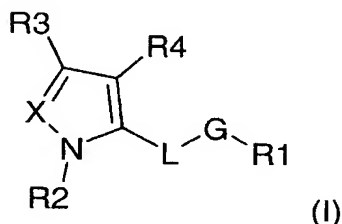
- 5 R1, R2 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
 L est sélectionné dans le groupe constitué par C(R7)(R8), C=O, C=S, C=N(R7);
- 10 R3, R4 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, alkyle, cycloalkyle, cycloalkylène, hétérocyclyle, O-R7, S-R7, SO-R7, SO₂-(R7), N(R7)(R8), halogène, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
 X est N ou CH ;
- 15 R5, R6 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C3)alkyle, oxo, halogène.
 R7, R8 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyle substitué,
 L-G-R1 est sélectionné dans le groupe constitué par



- 20 tels que définis précédemment, et R9 = (C1-C3)alkyle,
 sous forme racémique, enrichie en un énantiomère, enrichie en un diastéréoisomère, ses tautomères, ses prodrogues et ses sels pharmaceutiquement acceptables, sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :

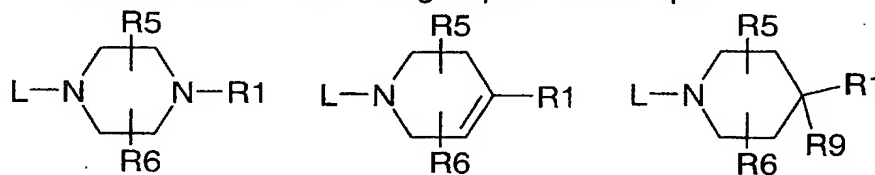
REVENDICATIONS

1. Produit répondant à la formule (I) suivante :



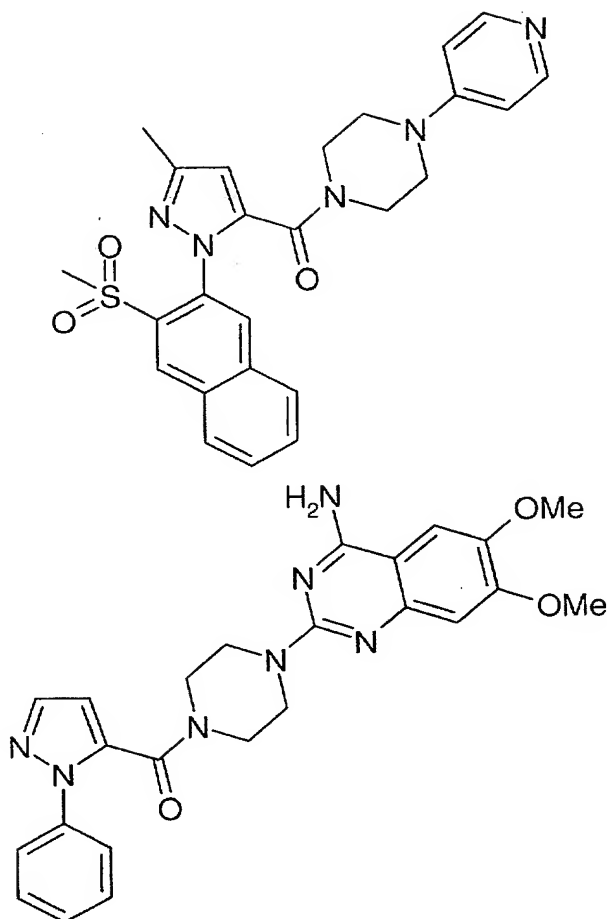
dans laquelle :

- 5 R1, R2 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
 L est sélectionné dans le groupe constitué par C(R7)(R8), C=O, C=S, C=N(R7);
 10 R3, R4 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, alkyle, cycloalkyle, cycloalkylène, hétérocyclyle, O-R7, S-R7, SO-R7, SO₂-(R7), N(R7)(R8), halogène, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
 X est N ou CH ;
 15 R5, R6 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C3)alkyle, oxo, halogène.
 R7, R8 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyle substitué,
 L-G-R1 est sélectionné dans le groupe constitué par

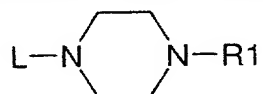


, avec L,

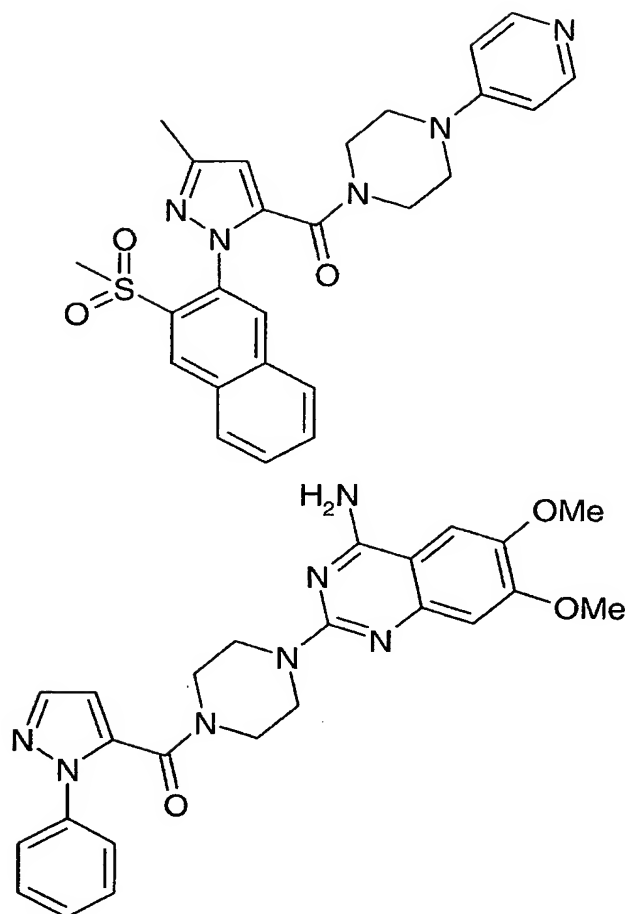
- 20 R1 tels que définis précédemment, et R9 = (C1-C3)alkyle, sous forme racémique, enrichie en un énantiomère, enrichie en un diastéréoisomère, ses tautomères, ses prodrogues et ses sels pharmaceutiquement acceptables, sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :



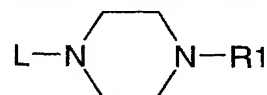
2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est N.
3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que L-G-R1 est



4. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi phényle, phényle substitué par au moins un radical choisi parmi halogène, (C1-C3)-alkyle, O-R10, S-R10, N(R10)(R11), dans lequel R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)-alkyle, (C1-C3)-alkyle halogéné.
5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que R1 est phényle substitué par halogène ou (C1-C3)-alkyle.



2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est N.
3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que L-G-R1 est



5

4. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi phényle, phényle substitué par au moins un radical choisi parmi halogène, (C1-C3)-alkyle, O-R10, S-R10, N(R10)(R11), dans lequel R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)-alkyle, (C1-C3)-alkyle halogéné.
5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que R1 est phényle substitué par halogène ou (C1-C3)-alkyle.

10



6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que R1 est phényle substitué par un radical chloro.
- 5 7. Produit selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi phényle, -phényle-2,3-disubstitué, phényle-2,5-disubstitué, phényle-3-substitué, phényle-3,5-disubstitué, phényle-3,4-disubstitué, 3-pyridyle, 2-pyridyle-6-substitué.
- 10 8. Produit selon la revendication 7, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi phényle-3-substitué, phényle-3,5-disubstitué, phényle-3,4-disubstitué, 3-pyridyle, 2-pyridyle-6-substitué.
9. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R2 est choisi
15 parmi phényle, phényle substitué par au moins un radical choisi parmi halogène, alkyle, O-R10, S-R10, N(R10)(R11), dans lequel R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, alkyle, alkyle halogéné.
10. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi
20 parmi:
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - 25 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - 1-{4-[4-(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone
 - 30 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que R1 est phényle substitué par un radical chloro.
7. Produit selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi phényle, -phényle-2,3-disubstitué, phényle-2,5-disubstitué, phényle-3-substitué, phényle-3,5-disubstitué, phényle-3,4-disubstitué, 3-pyridyle, 2-pyridyle-6-substitué.
8. Produit selon la revendication 7, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi phényle-3-substitué, phényle-3,5-disubstitué, phényle-3,4-disubstitué, 3-pyridyle, 2-pyridyle-6-substitué.
9. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R2 est choisi parmi phényle, phényle substitué par au moins un radical choisi parmi halogène, alkyle, O-R10, S-R10, N(R10)(R11), dans lequel R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, alkyle, alkyle halogéné.
10. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - 1-{4-[4-(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone
 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone



- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- 5 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- 10 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- 15 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- 20 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35

- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 5 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- 20 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- 25 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- 30 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- 35 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone



- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 5 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - 1-(4-{4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 20 - [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 5 - [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 25 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- 35 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone



- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzylloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 20 - [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone

- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- 25 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-o-tolyl-piperazin-1-yl]-methanone



- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone

- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone

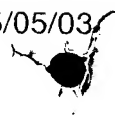


- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - 1-{4-[4-(5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 10 - (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 15 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 20 - (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 25 - (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- 30 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 35 - [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone

- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - 1-{4-[4-(5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 10 - (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 15 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 20 - (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 25 - (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- 30 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 35 - [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone

- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- N-{4-[4-(5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- 10 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone

- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- N-{4-[4-(5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- 10 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone



- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-10 1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-20 piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- 25 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-30 piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone

- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- 10 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- 25 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone



- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone



- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- 10 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- 20 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- 10 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- 20 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 5 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 30 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- 35 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 5 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 30 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- 35 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 30 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 30 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 5 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 10 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 35 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 5 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 10 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 35 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone



- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 5 - 1-(4-{4-[2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 20 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 5 - 1-(4-{4-[2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 20 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-{4-[4-(5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone
- 5 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 10 - [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 15 - [4-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 20 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 25 - (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 30 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone

- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-{4-[4-(5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone

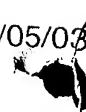
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 10 - N-{4-[4-(5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 15 - (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 20 - 1-{4-[4-(5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 25 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 30 - [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone

- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - [4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 10 - N-{4-[4-(5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 15 - (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 20 - 1-{4-[4-(5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 25 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 30 - [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone



- [4-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 10 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 15 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 20 - (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 25 - (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 30 - N-{4-[4-(5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- 1-{4-[4-(2H-Indazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone

- [4-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 10 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 15 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 20 - (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 25 - (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 30 - N-{4-[4-(5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- 1-[4-[4-(2H-Indazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl]-ethanone



- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 5 - [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 10 - (2H-Indazol-3-yl)-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- 15 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- 20 - [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- N-{4-[4-(2H-Indazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-
- 25 methanesulfonamide
- (2-Methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- 30 - [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-
- 35 methanone

- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 5 - [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 10 - (2H-Indazol-3-yl)-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- 15 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- 20 - [4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- N-{4-[4-(2H-Indazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-
- 25 methanesulfonamide
- (2-Methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- 30 - [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-
- 35 methanone



- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(1-isoquinolin-1-yl-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(1-isoquinolin-1-yl-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- 5 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- N-{4-[4-(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - N-(4-{4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - N-(4-{4-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - N-(4-{4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl)-methanone

- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(1-isoquinolin-1-yl-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(1-isoquinolin-1-yl-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- 5 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- N-{4-[4-(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - N-(4-{4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - N-(4-{4-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - N-(4-{4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl)-methanone



- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- 5 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- 35 - [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- 5 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- 35 - [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone



- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone

- 11. Produit selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il s'agit de la [4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone ou de la [4-(3,4-Diméthyl-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone.
- 10

- 12. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 15

- 13. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, comme agent inhibant la polymérisation de la tubuline.

- 20 14. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, comme agent inhibant la prolifération de cellules tumorales.

- 25 15. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour favoriser la désagrégation d'amas de cellules provenant d'un tissu vasculaire.

- 16. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.

- 30 17. Utilisation selon la revendication 15, dans laquelle l'état pathologique est le cancer.

- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
 - 5 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
11. Produit selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il s'agit de la [4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone ou de la [4-(3,4-Diméthyl-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone.
- 10
12. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
13. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, comme agent inhibant la polymérisation de la tubuline.
- 15
14. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, comme agent inhibant la prolifération de cellules tumorales.
15. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour favoriser la désagrégation d'amas de cellules provenant d'un tissu vasculaire.
- 20
16. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.
17. Utilisation selon la revendication 15, dans laquelle l'état pathologique est le cancer.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		FRAV2003/0001
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
PRODUITS N-ARYL-HETEROAROMATIQUES, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY(France)		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	LE-BRUN
	Prénoms	Alain
Adresse	Rue	17 allée Georges Brassens
	Code postal et ville	91127 VIGNEUX
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	THOMPSON
	Prénoms	Fabienne
Adresse	Rue	25 rue Cotte
	Code postal et ville	75012 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	TIRABOSCHI
	Prénoms	Gilles
Adresse	Rue	31 rue Albert Thuret
	Code postal et ville	94550 CHEVILLY LARUE
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Antony, le 28 janvier 2003		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Aventis Pharma S.A. Form. de Pouvoir </div>
		 Magali LE PENNEC